

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

**MODIFICACIONES ESTRUCTURALES Y  
FUNCIONALES PROSTATICAS EN LAS  
LESIONES NEUROLOGICAS DEL TRACTO  
URINARIO INFERIOR**

TESIS DOCTORAL

ALVARO PAEZ BORDA

Madrid, 1996

**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Rosa Vilas Díaz, Prof.Titular de ORL y Directora del Departamento de Cirugía II Especialidades Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,**

**Informa** favorablemente el trabajo presentado por D.Alvaro Páez Borda, titulado **MODIFICACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES PROSTATICAS EN LAS LESIONES NEUROLOGICAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR**, dirigido por los Dres.Salinas Casado y Berenguer Sánchez, dando este Departamento su conformidad para que dicho trabajo sea leído públicamente y optar al grado de Doctor.


Madrid, 26 de Septiembre de 1996

  
Fdo. M<sup>a</sup> ROSA VILAS DIAZ

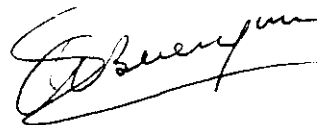
**D.Jesús Salinas Casado**, Profesor Asociado de Urología, y **D.Antonio Berenguer Sánchez**, Doctor en Medicina y Cirugía,

certifican que **D.Alvaro Páez Borda** ha realizado bajo su dirección la tesis doctoral titulada **MODIFICACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES PROSTATICAS EN LAS LESIONES NEUROLOGICAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR**, y que reúne los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Madrid, 25 de Septiembre de 1996

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'J' followed by a series of loops and a final horizontal stroke.

Fdo.J.Salinas Casado, Director de la Tesis

A handwritten signature in black ink, featuring a cursive 'A' followed by 'Berenguer' and a long, sweeping horizontal line underneath.

Fdo.A.Berenguer Sanchez, Codirector

A Belén, por su permanente  
apoyo y comprensión



A mis padres

El error proporciona la oportunidad de empezar  
de nuevo más inteligentemente

Henry Ford

## AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Getafe por su colaboración en la fase de recogida de material clínico y su apoyo incondicional en las fases finales de este trabajo.

A todo el personal técnico del Centro de Microscopía Electrónica por su acogida a este proyecto y su colaboración sin límites.

A Dña. Marisa García Gil y D. Jaime Martín-Benito Romero, becarios del Centro de Microscopía Electrónica, maestros en el manejo del microscopio electrónico y de las técnicas de inmunohistoquímica, y colaboradores infatigables en este estudio. Sin su ayuda generosa este proyecto nunca habría visto la luz.

A D. Carlos Barba Solana, Director del Centro de Microscopía Electrónica, por haberme abierto las puertas a la investigación básica y haberme obsequiado con su amistad. Sus observaciones personales constituyeron los pilares sobre los que se desarrolló este trabajo.

Al Dr. M. A. de la Cal por su colaboración entusiasta en el cálculo del poder de contraste de la muestra, y por su paciencia en las horas de discusión metodológica.

Al Dr.A.Berenguer Sánchez, codirector de esta tesis, por su permanente estímulo y por las facilidades que me concedió para poner fin al proyecto.

Al Dr.J.Salinas Casado, director de esta tesis y punto de gravitación de sus antiguos discípulos. Su concepto del "*castrado neurológico*" constituye el punto de partida de este proyecto. Su visión general y capacidad de síntesis hicieron posible armonizar este estudio.

Al Dr.G.García de Casasola por sus sugerencias en torno al enfoque general de esta tesis.

A Alvaro y Patricia Páez Blanco-Argibay, por su involuntaria renuncia a su padre a lo largo de los dos últimos años.

Al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS) por su colaboración, gracias a la cual se sufragó parcialmente este proyecto.

## ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo  
Ach: acetilcolina  
AchE: acetilcolinesterasa  
Ag: antígeno  
ANOVA: análisis de la varianza

CMM: cistomanometría  
CPB: crecimiento prostático benigno  
CUMS: cistouretrografía miccional seriada

DAB: diaminobenzidina  
DHT: dehidrotestosterona  
DM: diabetes mellitus  
DNA: ácido desoxirribonucleico

ECO: ecografía  
ECO-TR: ecografía transrectal  
EGF: factor de crecimiento epidérmico  
EEE: esfínter externo extrínseco  
EEI: esfínter externo intrínseco  
EMG: electromiografía  
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
EUE: esfínter uretral externo

HBP: hiperplasia benigna de próstata  
HE: hematoxilina-eosina  
HTA: hipertensión arterial

ICS: International Continence Society  
IHQ: inmunohistoquímica  
ITU: infección urinaria  
IVP: índice de vascularización prostática  
IR: inmunorreactividad, inmunorreactivo-a

MET: microscopía electrónica de transmisión  
MO: microscopía óptica

NE: norepinefrina  
NPY: neuropéptido tirosina

NPY-IR: NPY inmunorreactivo-a,  
inmunorreactividad NPY

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPB: obstrucción prostática benigna

PA: posteroanterior

PBS: solución de tampón fosfato

PCLC: cambios similares a los de las "*paneth cells*"

PF: presión-flujo

PGF: factor de crecimiento prostático

PIN: neoplasia intraepitelial prostática

PRL: prolactina

PSA: antígeno específico prostático

$Q_{\max}$ : flujo máximo

$Q_{\text{med}}$ : flujo medio

RAO: retención aguda de orina

REE: relación epitelio-estromal

RNC: relación núcleo-citoplasmática

RSA: radiografía simple de abdomen

RSG: relación secretogranular

RTU: resección transuretral

RTUP: resección transuretral de próstata

RVU: reflujo vesicoureteral

SA: síntomas de almacenamiento

SM: síntomas miccionales

SNC: sistema nervioso central

STUI: síntomas del tracto urinario inferior

TR: tacto rectal

UIV: urografía intravenosa

VIP-IR: VIP inmunorreactivo-a, inmunorreactividad VIP

ZC: zona central

ZP: zona periférica

ZT: zona de transición



I. INTRODUCCION . . . . .	1-47
1. EL <i>PROSTATISMO</i> . DEFINICIÓN DE HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA (HBP) . . . . .	2-4
1.1 El tópico del <i>prostatismo</i> . . . . .	2-3
1.2 Definición de HBP. Actualización terminológica . . . . .	3-4
2. HISTORIA NATURAL DE LA HBP. . . . .	4-8
2.1 Prevalencia de la HBP . . . . .	4-7
2.1.1 Incidencia anatómica de HBP. Hallazgos necrópsicos . . . . .	4-6
2.1.2 Tasas de intervención y prevalencia de la cirugía por HBP . . . . .	6
2.1.3 Encuestas de prevalencia . . . . .	7
2.2 Curso clínico de la HBP no tratada . . . . .	7-8
3. ESTRUCTURA Y FUNCIONALISMO DE LA PRÓSTATA . . . . .	8-20
3.1 Consideraciones anatómicas e histológicas básicas sobre la próstata y la HBP . . . . .	9-12
3.2 Inervación autonómica de la próstata. Neurohistoquímica de la próstata . . . . .	13-17



3.3 Alteraciones en los receptores autonómicos prostáticos en el curso de la obstrucción infravesical. . . . .	17-20
4. ASPECTOS PATOGÉNICOS DE LA HBP . . . . .	20-27
4.1 Incidencia interracial . . . . .	21
4.2 Estatus socioeconómico . . . . .	22
4.3 Sexualidad . . . . .	22
4.4 Padecimientos crónicos . . . . .	22-23
4.5 Hormonas sexuales . . . . .	23-24
4.6 Otros factores hormonales . . . . .	24-25
4.7 Factores de crecimiento . . . . .	25-26
4.8 La interacción epitelio-estromal en el desarrollo de la HBP. . . . .	26-27
5. METODOLOGÍA DE ESTUDIO DE LA PRÓSTATA NORMAL E HIPERPLÁSICA. . . . .	27-42
5.1 Análisis por imagen. . . . .	27-28
5.1.1 Estudios de imagen en la evaluación del paciente con síndrome de <i>prostatismo</i> . . . . .	27-28

5.2 Análisis estructural . . . . .	29-32
5.2.1 Microscopía óptica . . . . .	29
5.2.2 Microscopía electrónica de transmisión . . . . .	29-30
5.2.3 Inmunohistoquímica . . . . .	30-32
5.3 Análisis funcional: estudios urodinámicos . . . . .	33-42
5.3.1 Recomendaciones de la Sociedad de Urodinámica. . . . .	33
5.3.2 Selección de pacientes . . . . .	33-34
5.3.3 Interrogantes que pretende aclarar la evaluación urodinámica . . . . .	34-35
5.3.3.1 Vejiga . . . . .	34-35
5.3.3.2 Cuello vesical y uretra . . . . .	35
5.3.4 Estudio urodinámico básico . . . . .	35-38
5.3.4.1 Flujiometría libre . . . . .	35-37
5.3.4.2 Cistomanometría y test presión/flujo . . . . .	37-38
5.3.4.3 Cistouretrografía miccional seriada . . . . .	38-39
5.3.5 Estudios urodinámicos en pacientes con lesiones neurológicas . . . . .	39-42
5.3.5.1 Selección de pacientes . . . . .	39
5.3.5.2 Particularidades del estudio urodinámico en pacientes con lesiones neurológicas . . . . .	39-42
5.3.5.2.1 Flujiometría libre. . . . .	40
5.3.5.2.2 Cistomanometría y test presión/flujo . . . . .	40
5.3.5.2.3 Electromiografía. . . . .	40-41
5.4.5.2.4 Videocistouretrografía . . . . .	41

5.3.5.3 Disreflexia autonómica y estudios urodinámicos . . . . .	41-42
6. ETIOLOGÍA DE LAS LESIONES NEUROLÓGICAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR. TIPOS DE DISFUNCIÓN VESICouretral Neurógena . . . . .	42-46
7. EFECTO DE LAS LESIONES NEUROLÓGICAS SOBRE LA PRÓSTATA . .	46-47
II. HIPOTESIS y OBJETIVOS. . . . .	48
III. METODOLOGIA Y PLAN DE TRABAJO. . . . .	49-84
1. SUJETOS DE ESTUDIO (MATERIAL) . . . . .	49-51
1.1 Criterios de inclusión . . . . .	50
1.2 Criterios de exclusión . . . . .	51
2. PLAN DE TRABAJO (METODO). . . . .	51-76

2.1 Fase clínica . . . . .	51-62
2.1.1 Anamnesis . . . . .	51-52
2.1.2 Examen físico . . . . .	52-53
2.1.2.1 Tacto rectal . . . . .	53
2.1.2.2 Exploración neurológica . . . . .	53
2.1.3 Pruebas complementarias . . . . .	53-60
2.1.3.1 Cultivo de orina . . . . .	53
2.1.3.2 PSA . . . . .	54
2.1.3.3 Estudio urodinámico . . . . .	54-57
2.1.3.3.1 Flujometría libre. . . . .	55
2.1.3.3.2 Cistomanometría y test presión/flujo . . . . .	56-57
2.1.3.3.3 Electromiografía. . . . .	57
2.1.3.4 Cistografía . . . . .	57-59
2.1.3.5 Ecografía . . . . .	59-60
2.1.3.5.1 Ecografía abdominal . . . . .	59
2.1.3.5.2 Ecografía transrectal . . . . .	59-60
2.1.4 Clasificación clínica de los pacientes objeto de análisis . . . . .	60-61
2.1.5 Obtención de tejido para estudio morfológico e inmunohistoquímica . . . . .	61-62
2.2 Estudio estructural e inmunohistoquímico . . . . .	62-76
2.2.1 Estudio estructural . . . . .	62-70
2.2.1.1 Microscopía óptica . . . . .	62-67
2.2.1.2 Microscopía electrónica de transmisión . . . . .	67-70

2.2.2 Análisis inmunohistoquímico. . . . .	70-76
3. PROCESO ESTADÍSTICO . . . . .	76-84
3.1 Tamaño muestral . . . . .	76-77
3.2 Tratamiento de los datos. . . . .	78-84
3.2.1 Tratamiento general de los resultados . . . . .	78
3.2.2 Tratamiento comparativo de los resultados . . . . .	78-80
3.2.2.1 Particularidades del proceso estadístico . . . . .	81-82
3.2.3 El factor edad . . . . .	83-84
4. ASPECTOS ÉTICOS. . . . .	84
IV. RESULTADOS . . . . .	85-199
1. MICROSCOPIA ÓPTICA: DATOS DESCRIPTIVOS . . . . .	85-89
2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN: DATOS DESCRIPTIVOS . . . . .	90-105

3. INMUNOHISTOQUÍMICA: DATOS DESCRIPTIVOS . . . . .	105-109
4. ANÁLISIS GENERAL DE RESULTADOS EN RELACIÓN AL DIAGNÓSTICO CLÍNICO. . . . .	110-121
4.1 Datos clínicos . . . . .	110-112
4.2 Datos estructurales básicos: microscopía óptica . . . . .	112-114
4.3 Datos ultraestructurales . . . . .	114-119
4.4 Datos del examen inmunohistoquímico . . . . .	120-121
5. ANÁLISIS GENERAL DE RESULTADOS EN RELACIÓN AL ESTATUS NEUROLÓGICO . . . . .	122-134
5.1 Datos clínicos . . . . .	122-123
5.2 Datos estructurales básicos: microscopía óptica . . . . .	123-126
5.3 Datos ultraestructurales . . . . .	126-132
5.4 Datos del examen inmunohistoquímico . . . . .	132-133
5.5 El factor edad . . . . .	134

6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS. . . . .	135-199
6.1 Datos morfofuncionales prostáticos en relación al diagnóstico clínico . . . . .	135
6.2 Datos morfofuncionales prostáticos en relación al estatus neurológico. . . . .	136-158
6.3 Datos morfofuncionales prostáticos en relación al estatus neurológico global. . . . .	158-164
6.4 Datos morfofuncionales prostáticos en relación al diagnóstico histológico elemental. . . . .	165-167
6.5 Datos producto de interrelacionar los diferentes métodos diagnósticos empleados en el estudio . . . . .	167-173
6.5.1 Relaciones PSA-microscopía óptica . . . . .	167-168
6.5.2 Relaciones PSA-microscopía electrónica de transmisión . . . . .	168-174
6.5.3 Relaciones PSA-inmunohistoquímica . . . . .	174-179
6.5.4 Relaciones microscopía óptica-inmunohistoquímica. . . . .	179-181
6.5.5 Relaciones microscopía electrónica de transmisión-inmunohistoquímica. . . . .	182-199

V. DISCUSION. . . . .	200-229
1. CONSIDERACIONES GENERALES . . . . .	200-205
2. ACLARACIONES METODOLÓGICAS . . . . .	205-208
3. ASPECTOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS Y SINTOMATOLOGIA. . . . .	208-210
4. CUALIFICACIÓN MORFOFUNCIONAL PROSTÁTICA EN LAS LESIONES NEUROLÓGICAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR . . . . .	210-224
4.1 Microscopía óptica y estatus neurológico . . . . .	212
4.2 Microscopía electrónica de transmisión y estatus neurológico . . . . .	213-216
4.3. Inmunohistoquímica y estatus neurológico. . . . .	216-222
4.4 Tiempo de evolución de las lesiones y estatus neurológico . . . . .	223-224
5. CARACTERIZACIÓN MORFOFUNCIONAL DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA. . . . .	224-227
5.1 Microscopía óptica . . . . .	224-226



5.2 Microscopía electrónica de transmisión . . . . .	226
5.3 Inmnohistoquímica . . . . .	227
6. PERSPECTIVAS FUTURAS . . . . .	227-229
VI. CONCLUSIONES. . . . .	230-231
VII. BIBLIOGRAFIA . . . . .	232-274



La mayor parte de los hombres mayores de 50 años tiene evidencia histológica de hiperplasia benigna de próstata (HBP) o *adenoma de próstata*; por fortuna, su presencia no se asocia invariablemente con obstrucción infravesical. No obstante, se ha estimado en cerca del 25% el porcentaje de hombres de 50 años que serán objeto de adenomectomía prostática para resolver una obstrucción infravesical en algún momento de su vida.<sup>1</sup>

Con frecuencia, se asume que la HBP es un proceso asociado con el envejecimiento y que los síntomas derivados de esta condición se agravarán con el paso del tiempo; sin embargo, existen escasos estudios clínicos que permitan sustentar esta teoría.<sup>2</sup>

La HBP plantea controversias clásicamente no resueltas: su aparición en unos hombres y en otros no, la variabilidad en la sintomatología con independencia del tamaño de la próstata, la regresión espontánea de los síntomas... Además, el origen y la historia natural del *adenoma de próstata* no se conocen en profundidad, permaneciendo ocultos muchos de los mecanismos que determinan la obstrucción.

Si bien se trata de un proceso benigno, el elevado número de hombres afectados determina que la solución de los problemas diagnósticos y terapéuticos adquiera una importancia sustancial.

## 1. EL *PROSTATISMO*. DEFINICION DE HBP

### 1.1 EL TOPICO DEL *PROSTATISMO*

Cerca del 10-15% de los varones y hembras sanos nunca desarrollan un control inhibitorio completo sobre el músculo detrusor de su vejiga. En consecuencia, sufren contracciones involuntarias -inestables- fuera de las micciones, que dan lugar a una sensación errónea de repleción vesical y que justifican la aparición de síntomas como la polaquiuria, la urgencia y la nicturia. La incidencia natural de la inestabilidad vesical se encuentra relacionada con la edad, alcanzando al 20-25% de las personas en la octava década de la vida.<sup>3</sup>

En el varón, vejigas previamente estables adquieren un comportamiento inestable al desarrollarse una obstrucción infravesical. Así, junto a los síntomas obstructivos -dificultad y dubitación para el inicio de la micción, entrecortamiento y goteo terminal- aparecen síntomas como la polaquiuria, la urgencia y la nicturia.<sup>4</sup> Este complejo de síntomas, no siempre asociado a la obstrucción, es conocido como *prostatismo* pretendiendo, en lo que constituye un auténtico abuso conceptual, que los síntomas se hallan en relación con la próstata:<sup>5</sup> la inestabilidad vesical, por ejemplo, determina síntomas en todo similares, sin existir una obstrucción prostática. De igual modo, cualquier obstrucción (orgánica o funcional) infravesical -como las que se producen tras estenosis uretrales, o las determinadas por una disinergia vesicoesfinteriana de origen neurógeno- puede dar lugar a manifestaciones clínicas idénticas. Incluso, en ausencia de obstrucción infravesical, pueden aparecer síntomas de obstrucción infravesical.<sup>6</sup> La aparición en la mujer del conjunto de síntomas conocidos como *prostatismo* en el varón, nunca recibe, por razones obvias, esa denominación.<sup>6,7</sup>

Finalmente, y en una práctica difícil de erradicar, se engloban bajo los conceptos de *prostatismo* o *enfermo prostático* todos los síntomas y signos propios de la obstrucción infravesical.

## 1.2 DEFINICION DE HBP. ACTUALIZACION TERMINOLOGICA

En repuesta a la inespecificidad de las definiciones establecidas en torno al *prostatismo*, una reciente conferencia de consenso internacional<sup>7</sup> ha sugerido algunas variaciones terminológicas: en lugar de *prostatismo* se sugiere la utilización de *SINTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR* (STUI). Dado que existen diferentes causas para la aparición de STUI -la obstrucción infravesical, la inestabilidad y la hipersensibilidad vesical, y la denervación vesicouretral asociada al envejecimiento, entre otras-, parece apropiado un término más neutro que *prostatismo*. El concepto de *SINTOMAS RELACIONADOS CON EL ALMACENAMIENTO* (SA) debe sustituir al de *síntomas irritativos*. Irritativo tiene una connotación de inflamación que no se corresponde con la realidad en la mayor parte de los casos. Dentro de este concepto se incluyen la polaquiuria, la nicturia, la urgencia y la incontinencia. Dado que existe una muy pobre asociación entre la obstrucción infravesical y los denominados *síntomas obstructivos*, y considerando que la hipocontractilidad y la acontractilidad vesicales también producen síntomas -chorro débil, dubitación para el inicio de las micciones, micción con prensa abdominal...-, el término *SINTOMAS MICCIONALES* (SM) resulta más ajustado. En sentido estricto, la denominación *HIPERPLASIA BENIGNA DE PROSTATA* (HBP) debería reservarse para los casos histológicamente comprobados de desarrollo de un adenofibromioma prostático.

Más del 70% de los hombres mayores de 70 años tiene HBP pero solo en la mitad la próstata se encuentra aumentada de tamaño; HBP no debe ser sinónimo de aumento del tamaño prostático. Cuando este último extremo ha sido comprobado mediante tacto rectal (TR) o ecografía transrectal (ECOTR), se considera apropiado el uso del término *CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO* (CPB). Finalmente, por *OBSTRUCCION PROSTATICA BENIGNA* (OPB) se entiende la obstrucción infravesical (comprobada urodinámicamente) asociada con el CPB.

Los términos enumerados más arriba todavía no forman parte del vocabulario urológico de uso diario. Aunque el autor considera que deben hacerse todos los esfuerzos por conseguir su generalización, el siguiente documento utiliza en todas sus partes la terminología tradicional, añadiendo a continuación (entre paréntesis), y a partir de este párrafo, la abreviatura del término propuesto por la conferencia de consenso.<sup>7</sup>

## **2. HISTORIA NATURAL DE LA HBP (CPB)**

### **2.1 PREVALENCIA DE LA HBP (CPB)**

Con independencia de la definición utilizada, la HBP (CPB) representa un padecimiento extremadamente frecuente entre los varones de edad avanzada de todo el mundo. En la actualidad, no existen estimaciones fiables de la frecuencia de desarrollo anual de HBP (CPB). Las únicas fuentes de información disponibles son los **estudios necrópsicos, los registros de**

**actividad quirúrgica de los centros asistenciales y las encuestas de prevalencia** en poblaciones definidas. No obstante, las probabilidades de subestimación son elevadas, dado que un número indeterminado de varones con próstatas hiperplásicas (CPB) no desarrollará síntomas y no precisará tratamiento alguno.

### **2.1.1 INCIDENCIA ANATOMICA DE HBP. HALLAZGOS NECROPSICOS**

Diferentes estudios necrópsicos han considerado la incidencia de HBP. En una de las primeras series de análisis necrópsico recogidas en la literatura especializada<sup>8</sup> se detectó HBP en cadáveres de varones de 20 años. La incidencia alcanzó el 50% en los fallecidos en la novena década de la vida. En un estudio basado en la población austriaca aparecieron signos de HBP en el 75% de las necropsias de octogenarios.<sup>9</sup> En una de las revisiones necrópsicas más completas hasta la fecha,<sup>10</sup> el porcentaje de varones sin HBP en cada década disminuyó en comparación con la década anterior. En 1964, y tras el análisis de 2.632 necropsias llevadas a cabo en varones mayores de 50 años, Robson<sup>11</sup> únicamente pudo confirmar la presencia de HBP en el 39,1% de los mayores de 69 años. En su revisión de 165 necropsias de varones mayores de 40 años, Harbitz<sup>12</sup> identificó HBP en el 80% de los cadáveres. Un metanálisis de 5 estudios con base en 1075 autopsias<sup>13</sup> estableció en 60% el porcentaje de varones mayores de 40 años con evidencia histológica de HBP. En un reciente estudio necrópsico sobre 106 cadáveres,<sup>14</sup> tres de los 12 fallecidos en la quinta década de la vida (25%) presentaron HBP histológicamente confirmada. En el 40% de los cadáveres de 51 a 60 años de edad se identificó HBP. Los más elevados porcentajes de incidencia se dieron en las 7ª, 8ª y 9ª décadas

(76,6%, 73,3% y 78,5% respectivamente), con una incidencia global para todas las edades del 63,2%.

Las estimaciones procedentes de series autópsicas, no obstante, proporcionan frecuencias de HBP no siempre aplicables a la población general; los resultados generalmente provienen de pacientes con antecedentes patológicos que pueden determinar un sesgo considerable en las conclusiones.<sup>15</sup> De cualquier modo, la mayoría de los autores,<sup>9,12,14,16</sup> coinciden en señalar una incidencia del 60 al 85% en estudios necrópsicos.

### 2.1.2 TASAS DE INTERVENCION Y PREVALENCIA DE LA CIRUGIA POR HBP

De modo tradicional, las estimaciones de HBP clínicamente significativa se han extraído de las tasas de cirugía por ese mismo concepto. Lamentablemente, tales estimaciones pueden proporcionar resultados de valor cuestionable, dado que los motivos que llevan a los pacientes a reclamar asistencia sanitaria y mueven a los cirujanos a decidir una intervención quirúrgica no son, obviamente, uniformes.<sup>17</sup> No obstante, en estudios sobre la población norteamericana<sup>18,19</sup> sugirió una incidencia acumulada de adenomectomía por HBP (CPB) del 29% para el grupo de edad entre 40 y 80 años. Según análisis más recientes, las tasas anuales de adenomectomía por HBP (CPB) ajustadas por edad oscilan entre 60 y más de 1500 por 100.000 personas/año.<sup>20-25</sup> Los estudios longitudinales llevados a cabo para establecer la prevalencia de cirugía por HBP (CPB) en varones norteamericanos han proporcionado tasas que oscilan entre 55 y 129 por mil.<sup>25-28</sup> La tasa de prevalencia de adenomectomía por HBP (CPB) en un hospital comarcal nacional (Hospital Universitario de Getafe) se situa en 46 por 100.000 personas/año (datos no publicados).



### 2.1.3 ENCUESTAS DE PREVALENCIA

Un análisis de la prevalencia de *prostatismo* (STUI) en varones americanos de edad igual o superior a 60 años identificó uno o más síntomas en el 35% de los encuestados.<sup>27</sup> Un estudio de similares características sobre varones mayores de 65 años situó ese porcentaje entre 22 y 32%.<sup>28</sup> Un reciente análisis halló que el 13% de los encuestados de edades comprendidas entre 40 y 49 años experimentan trastornos *prostáticos* (STUI) moderados o severos.<sup>29</sup> El programa de *screening* para detección de cáncer de próstata que desarrolla el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Getafe, ha revelado que únicamente el 7,4% de los varones entrevistados experimentan síntomas compatibles con *prostatismo* (STUI).<sup>30</sup>

### 2.2 CURSO CLINICO DE LA HBP NO TRATADA

En la mayoría de los enfermos, los síntomas progresan.<sup>2,16</sup> No obstante, existen variaciones individuales, pudiendo producirse estabilización de los síntomas y/o mejorías subjetivas -y en ocasiones objetivas- hasta en el 25-30% de los casos.<sup>31</sup> Tratamientos médicos, infartos prostáticos, prostatitis intercurrentes y, en parte, la imprecisión de los métodos utilizados en la evaluación del *prostático* (varón con STUI) pueden dar lugar a las oscilaciones en el curso clínico de la HBP (CPB).<sup>32</sup> En la experiencia de Ball con 107 pacientes diagnosticados como *prostáticos* (varones con STUI) y reevaluados tras un lapso de 5 años, los síntomas generalmente no se agravaron y los estudios urodinámicos no experimentaron variaciones sustanciales.<sup>33</sup>

El curso clínico de los pacientes con HBP (CPB) no tratada es, hoy por hoy, imprevisible. Pese a la dificultad que entraña la identificación de factores de riesgo para la

progresión a estadios quirúrgicos, una historia de empeoramiento sintomático es poderosamente sugerente de la necesidad de cirugía, en particular en pacientes jóvenes. No obstante, existe una notable controversia en cuanto a qué síntoma o grupo de síntomas es o son más anticipatorios de una cirugía. De igual modo, tampoco se conoce con exactitud el impacto del progresivo aumento de tamaño de la glándula en el tacto rectal, sobre la historia natural del adenoma de próstata (CPB).<sup>17</sup> Por otra parte, los brazos placebo de varios estudios han proporcionado tasas de mejoría entre 30 y 70% en el plazo de 1 a 6 meses.<sup>34</sup> En el momento presente, se desconoce en qué medida esa apreciable respuesta representa un auténtico efecto placebo o el resultado de una tendencia real de los síntomas a remitir con el paso del tiempo.

Sin lugar a dudas, la mayoría de los hombres de edad superior a los 60 años con síntomas de HBP (STUI), morirán por otros procesos diferentes de la propia HBP (CPB).<sup>16</sup> De cualquier modo, el 70% de los varones mayores de 60 años sufrirán *prostatismo* (STUI) en uno u otro momento de su vida y, con toda probabilidad, el 25% necesitará cirugía prostática.<sup>16</sup>

### 3. ESTRUCTURA Y FUNCIONALISMO DE LA PROSTATA

La próstata es la principal glándula sexual accesoria en el varón. Si bien su función exocrina es conocida -suministra aproximadamente el 15% del volumen del eyaculado-, no se conoce que desempeñe actividad endocrina alguna. La próstata, la uretra prostática y el cuello vesical desempeñan un papel crítico en la normal eyaculación durante el coito.

### 3.1 CONSIDERACIONES ANATOMICAS E HISTOLOGICAS BASICAS SOBRE LA PROSTATA Y LA HBP

La glándula intacta se asemeja a una castaña situada alrededor del cuello vesical. En su porción más caudal, emerge junto con la uretra prostática a través del diafragma urogenital. De modo fisiológico, su peso se incrementa desde el nacimiento hasta la pubertad.<sup>13</sup>

A partir de las aportaciones de McNeal<sup>35-37</sup> se considera que la uretra divide a la próstata en dos secciones: una glandular dorsal -que representa el 40-55% del volumen prostático total- y una fibromuscular ventral (responsable del 45-60% del volumen prostático). En un punto situado aproximadamente a media distancia entre el ápex (porción más caudal) y la base prostática (porción más cefálica), la uretra experimenta una angulación dorsal de 35 grados. Esa particularidad anatómica permite diferenciar los segmentos proximal y distal de la uretra. La desembocadura de los conductos eyaculadores y el *veru montanum* -ambos en el segmento uretral distal- permiten, finalmente, configurar las regiones de la próstata glandular. Pueden distinguirse cuatro zonas bien diferenciadas histológica y biológicamente: una zona periférica (ZP), una zona central (ZC) -relativamente resistente al cáncer y a otras enfermedades-, una zona transicional (ZT) -principal punto de origen de la hiperplasia-, y una zona ocupada por las glándulas periuretrales.

La próstata normal se compone de estroma fibromuscular (45-60%), y de luces acinares (30-35%) y revestimiento epitelial (10-20%). Con los cambios hormonales puberales, y bajo la influencia de la testosterona, la próstata comienza a aumentar de tamaño hasta alcanzar su peso adulto, que se mantendrá constante con la edad ( $20 \pm 6$ gr).<sup>13</sup> Crece a un ritmo de 1,6

gramos al año desde los 10 hasta los 30 años; desde ese momento, y hasta los 90 años, la velocidad de crecimiento disminuye hasta aproximadamente 0,4 gramos por año. A partir de la 5ª década de la vida, con el desarrollo de la HBP histológicamente identificable, se produce un continuo aumento en el peso de la próstata para alcanzar un peso medio de  $33 \pm 16$  gramos para todas las edades.<sup>13</sup> La HBP representa una neoplasia benigna caracterizada por el crecimiento de células del estroma y de las glándulas prostáticas. El inicio de la HBP tiene lugar a partir de la ZT que rodea la uretra extendiéndose desde el *veru montanum* a la zona preprostática y, en menor medida, de las glándulas periuretrales preprostáticas, origen del lóbulo medio prostático.<sup>38</sup> Los lóbulos laterales proceden de nódulos desarrollados a lo largo de la pared posterior de la uretra a partir de la ZT. La hiperplasia se produce a partir de los tejidos epitelial y estromal, adoptando aspecto nodular. Atendiendo al predominio de unos u otros elementos, la HBP se ha dividido clásicamente en 5 variedades: de nódulos estromales, fibromusculares, musculares (rara), fibroadenomatosos y de nódulos adenofibromiomatosos (la más frecuente).<sup>13</sup> El estroma fibromuscular ventral se compone fundamentalmente de fibroblastos y fibras musculares lisas en continuidad con las fibras musculares del músculo detrusor de la vejiga. Distalmente, este "caparazón" cubre por completo la porción anterolateral de la próstata glandular. La *cápsula* prostática anatómica se trata, en realidad, de una condensación del estroma que circunda al parénquima glandular,<sup>39</sup> del cual emergen septos fibrosos que dividen la próstata en aproximadamente 50 pequeños lóbulos glandulares o *acini*. En las zonas más periféricas, la *cápsula* está integrada, de modo fundamental, por fibroblastos, colágeno y fibras elásticas. Los septos fibrosos se diferencian de la *cápsula* en su elevado contenido en fibras musculares lisas. Las unidades glandulares así constituidas, drenan a una

red de pequeños túbulos que finalmente confluyen en 20-30 *ductus* prostáticos. La mayoría de los *ductus* vierten su contenido en la uretra prostática adyacente o distal al *veru montanum*.<sup>13</sup> En cada zona glandular, *acini* y *ductus* se hallan tapizados por un epitelio secretor bajo el cual se disponen células basales junto a numerosas células endocrino-paracrinas (APUD).<sup>36</sup>

La próstata, al igual que los cuerpos cavernosos, recibe su inervación autonómica del plexo pélvico autonómico (fig.1). Este ha sido descrito como una placa rectangular de

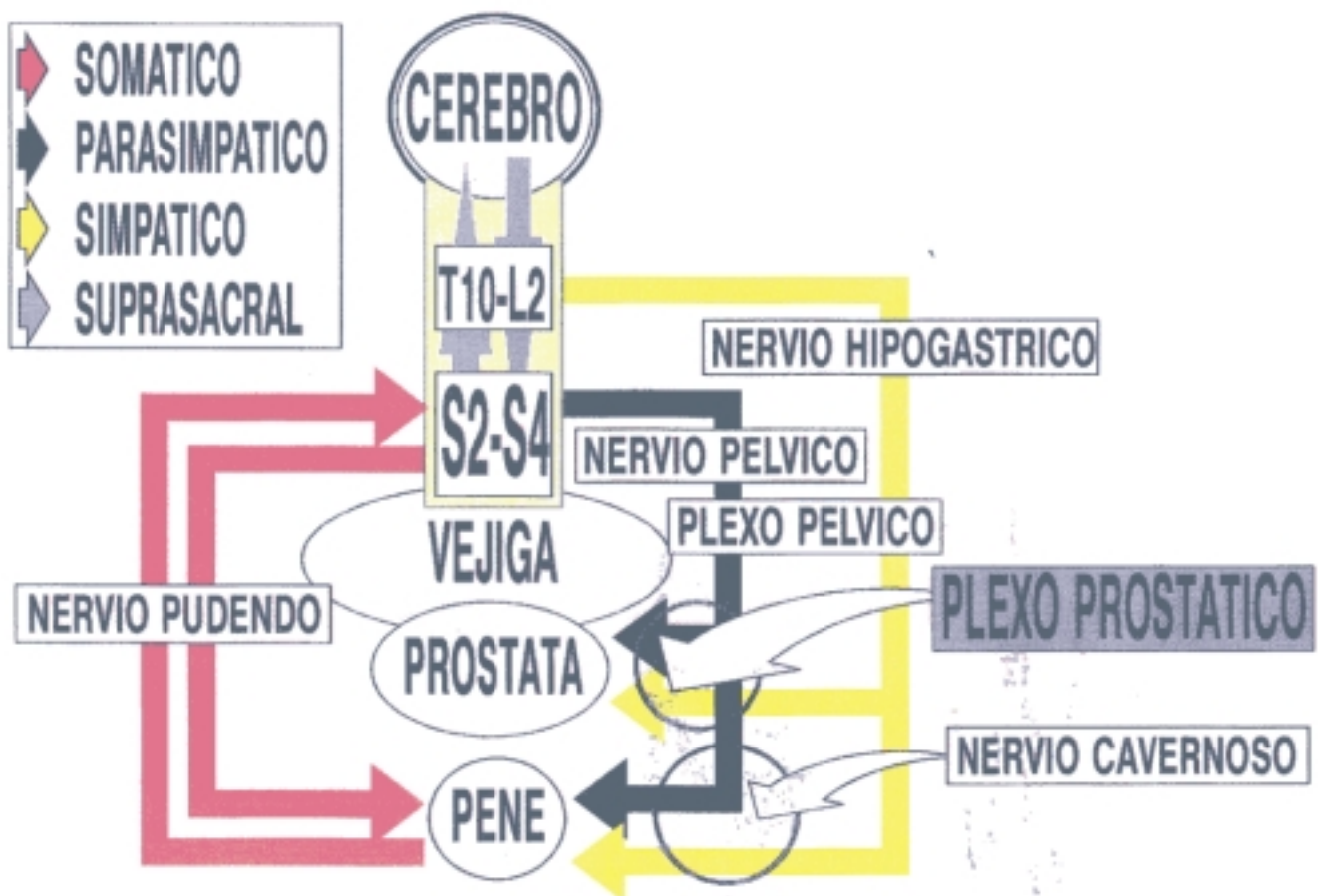


Figura 1. Esquema de la inervación del tracto urinario inferior. Las flechas oscuras que emergen del nivel medular S2-S4 representan el nervio pélvico esplácnico o erector. La unión del nervio hipogástrico (en amarillo, en la figura) con el anterior da lugar al plexo prostático y al nervio cavernoso. Además de su función motora y sensitiva, el nervio pudendo (en rojo) vehiculiza las aferencias parasimpáticas.

aproximadamente 2,5 x 3 cm situada en el retroperitoneo adyacente al recto ,<sup>37</sup> que recibe aportaciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. El componente parasimpático surge a partir de los segmentos medulares sacros IIº a IVº (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>) y se incorpora al plexo pélvico autonómico por medio del nervio pélvico esplácnico (**nervio erector**). El componente simpático se origina en el centro simpático toracolumbar (D<sub>11</sub>-L<sub>2</sub>) y penetra en el plexo vía **nervio hipogástrico** (nervio presacro), arborizaciones de la cadena simpática sacra (S<sub>4</sub>-S<sub>5</sub>) y ramas del plexo autonómico mesentérico inferior que acompañan a la arteria hemorroidal superior.<sup>37,40</sup> El nervio pélvico o erector y el nervio hipogástrico o presacro conforman, finalmente, el **plexo pélvico autonómico o hipogástrico**. La porción del plexo pélvico que inerva la próstata recibe el nombre de **plexo prostático**. Este delicado complejo nervioso se sitúa por fuera de los confines de la cápsula prostática verdadera y aborda la próstata a través de los fascículos laterales de la fascia endopélvica. Tratándose de estructuras que además inervan los cuerpos cavernosos, su traumatismo -deliberado o no- en el curso de la prostatectomía radical por cáncer de próstata, explica la impotencia *coeundi* que puede asociarse a ese tipo de intervención.<sup>41</sup> Completa este abigarrado escenario neurológico, la inervación somática. El centro pudendo -situado a nivel de los segmentos S<sub>1</sub>-S<sub>4</sub>, en posición anterior e individualizado del centro sacro parasimpático- emite raíces nerviosas que constituyen el nervio **pudendo**. Este, en su componente motor, inerva el territorio del esfínter uretral estriado distal, el esfínter anal y la musculatura del suelo pélvico. Además, en su componente sensitivo, recoge la sensibilidad peneana y perineal. Adicionalmente, el nervio pudendo vehiculiza las aferencias parasimpáticas del pene y del área vesicoprostática.

### 3.2 INERVACION AUTONOMICA DE LA PROSTATA. NEUROHISTOQUIMICA DE LA PROSTATA

En la década de los sesenta, los métodos neurohistoquímicos permitieron poner de manifiesto terminales adrenérgicos y colinérgicos en la vejiga de diferentes animales de experimentación. El rápido desarrollo de las técnicas de histoquímica, neurohistoquímica y bioquímica, y la generalización de las técnicas de caracterización de receptores mediante radioligandos<sup>42,43</sup> permitieron una aproximación realista a la verdadera neurofisiología prostática.

La actividad neural de la próstata humana es extraordinariamente compleja: los nervios que acceden a la glándula contienen no menos de 9 tipos diferentes de sustancias neurotransmisoras.<sup>44</sup>

El músculo liso de la próstata de los mamíferos recibe una doble inervación vegetativa procedente de neuronas simpáticas y parasimpáticas localizadas en la médula espinal toracolumbar y sacra, respectivamente. La distinción entre neuronas simpáticas y parasimpáticas se basa en la localización de los cuerpos celulares preganglionares, y es independiente de la naturaleza de los neurotransmisores liberados en sus terminales. La norepinefrina (NE) y la acetilcolina (ACh) son, respectivamente, los neurotransmisores liberados en las sinapsis postganglionares adrenérgicas y colinérgicas. La transmisión del impulso nervioso se produce, finalmente, a través del plexo pélvico.<sup>45-47</sup> Los nervios pélvico e hipogástrico se ramifican en el seno del plexo para abordar la próstata a través de su porción

más posterior, discurrendo inicialmente junto a los conductos eyaculadores. Junto a las fibras nerviosas, el plexo prostático contiene cuerpos celulares de los nervios autonómicos.<sup>48</sup> Tradicionalmente, se ha considerado que los troncos de los nervios pélvico e hipogástrico y sus ramas principales están constituidos por axones eferentes preganglionares colinérgicos, junto a fibras nerviosas mielinizadas de mayor longitud (probablemente aferentes).<sup>49</sup> El análisis neurohistoquímico, sin embargo, demuestra la presencia de fibras colinérgicas y adrenérgicas en ambos nervios.<sup>50-51</sup> Las fibras mielinizadas, por definición, corresponden a fibras postganglionares simpáticas; los axones preganglionares son de origen simpático en los nervios hipogástricos y de naturaleza parasimpática en los nervios pélvicos.<sup>52</sup> En realidad, todas las grandes ramas del plexo pélvico y la totalidad de las fibras de origen en ese plexo que inervan los órganos pelvianos, contienen casi igual proporción de nervios colinérgicos y adrenérgicos.<sup>51</sup>

En la próstata fetal raramente se hallan neuronas parasimpáticas. Estas células, que aparecen de manera progresiva con el desarrollo fetal, se localizan de modo predominante en la *cápsula* prostática. Estudios recientes,<sup>44</sup> no obstante, han detectado la presencia de ganglios autonómicos -acúmulos de cuerpos neuronales- de elevado contenido en acetilcolinesterasa (AChE) en todas las regiones prostáticas. Su verdadera función es desconocida, pero podrían desarrollar una actividad integradora y/o moduladora en la fisiología prostática.<sup>44</sup> La presencia de AChE revela su actividad parasimpática<sup>53</sup> y permite el establecimiento de conexiones con terminales nerviosos de similares características (acetilcolinesterásicos). Además de su actividad parasimpática, estos cuerpos celulares se relacionan con terminales nerviosas de contenido en NE.



Las neuronas parasimpáticas extraprostáticas -de alto contenido en ACh- proyectan axones sobre el músculo liso de la *cápsula* prostática y de las trabéculas. Además, algunos *acini* reciben inervación secretomotora colinérgica, lo que da lugar a un incremento en el volumen de secreción prostática.<sup>45</sup>

Las neuronas simpáticas escasean en las próstatas adultas. Situadas también en la *cápsula* prostática, contienen elevadas cantidades de catecolaminas -en particular, NE- junto a niveles reducidos de AChE.<sup>48</sup>

El estudio de especímenes fetales de próstata ha revelado la existencia de numerosos acúmulos de células paraganglionares. Contienen elevadas cantidades de NE y reciben un abundante aporte vascular. En relación con esa rica vascularización, se ha propuesto que podrían actuar como minúsculas glándulas endocrinas responsables de liberar sustancias activas a la circulación.<sup>54</sup> La relativa ausencia de estas células en el adulto ha sugerido que su función se limita al período embrionario y a los momentos más precoces de la vida neonatal.

Las fibras nerviosas simpáticas de la próstata se distribuyen por el músculo liso de la *cápsula* prostática y de las trabéculas, y su función fundamental es dar lugar a la contracción muscular durante la eyaculación.<sup>48</sup>

Las fibras nerviosas simpáticas de la próstata se distribuyen por el músculo liso de la *cápsula* prostática y de las trabéculas, y su función fundamental es dar lugar a la contracción muscular durante la eyaculación.<sup>48</sup>

Existen, finalmente, a nivel prostático, numerosas terminaciones nerviosas sensoriales de estructura similar a las de Pacini (*pacinian-like*) cuya actividad es desconocida hasta la fecha.<sup>48</sup>

Además, la próstata es tributaria de la acción de otros nervios cuya actividad median diferentes neuropéptidos. Entre otras, se ha descrito la presencia de terminaciones nerviosas de contenido en péptido intestinal vasoactivo (VIP),<sup>55-57</sup> metencefalina (mENK) y leucoencefalina (lENK),<sup>58</sup> neuropéptido tirosina (NPY),<sup>59</sup> sustancia P (SP),<sup>57</sup> somatostatina (STH)<sup>57</sup> y sustancia VIP-*like* (VIP-LI).<sup>60</sup> En la próstata humana se ha detectado, asimismo, la existencia de células endocrino-paracrinas secretoras de serotonina -5-hidroxitriptamina (5-HT).<sup>61</sup> Su distribución en el seno de la próstata no parece seguir un claro patrón anatómico. En general, la mayor densidad de terminaciones nerviosas se localiza a nivel de la ZC más próxima al cuello vesical.<sup>44</sup> Estas estructuras nerviosas "coexistirían" con los nervios autonómicos "clásicos" y sus péptidos. Así, el VIP se halla presente en los nervios colinérgicos<sup>62</sup> y el NPY puede aparecer en las terminaciones adrenérgicas.<sup>62,63</sup> De modo similar, se ha demostrado la presencia de STH,<sup>64</sup> lENK y mENK<sup>65</sup> en algunas poblaciones de nervios adrenérgicos. En el momento presente, la función de los neuropéptidos en la próstata es poco conocida. Sin embargo, es posible que tengan una función trófica o neuromoduladora.<sup>66</sup> La presencia de neuropéptidos alrededor de los vasos sanguíneos sugiere su participación en la regulación del flujo sanguíneo local.<sup>44</sup> Por analogía con su función a

nivel vesical, las terminaciones nerviosas NPY-inmunoreactivas (IR) prostáticas y uretrales podrían colaborar en el mantenimiento de la resistencia uretral durante el llenado vesical. Los nervios VIP-IR, por el contrario, podrían desarrollar una actividad antagonista, disminuyendo la resistencia uretral durante la micción.<sup>44</sup> Un neurotransmisor de características similares al VIP -el VIP-LI- parece implicado en algunos reflejos viscerales. Originalmente fue identificado en las neuronas de los ganglios pélvicos. Investigaciones posteriores han detectado terminales VIP-LI IR en neuronas intraprostáticas.<sup>60,67</sup> Las encefalinas, fisiológicamente emparentadas con las endorfinas, tienen la capacidad de inhibir la transmisión sináptica en los sistemas nerviosos central y periférico. Probada su capacidad para el bloqueo de la transmisión colinérgica en los ganglios simpáticos, podría asumirse una función similar a nivel prostático.<sup>44</sup> Los nervios cuya acción media la SP parecen relacionarse con la inervación sensorial y la transmisión del dolor.<sup>68</sup> En algunas enfermedades -como la prostatitis aguda- su bloqueo permitiría un control del dolor, parte importante del cuadro. Por el contrario, y por motivos no completamente aclarados, en otros procesos como el cáncer de próstata o la HBP, el dolor local suele estar ausente.<sup>69</sup>

### **3.3 ALTERACIONES EN LOS RECEPTORES AUTONOMICOS PROSTATICOS EN EL CURSO DE LA OBSTRUCCION INFRAVESICAL**

La anormalidad fisiológica más evidente en la obstrucción prostática es el **efecto mecánico** de la próstata hiperplásica estrechando la luz de la uretra (componente estático).<sup>70</sup>

No obstante, concluir que la obstrucción es producto del mero compromiso espacial que determina el crecimiento de la próstata, supone no ofrecer una explicación convincente para la variabilidad de los síntomas, rasgo característico de los enfermos *prostáticos* (con STUI). Esa heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, unida a los efectos del calor, de la emotividad o de los agentes simpaticomiméticos, sugieren la existencia de factores no estrictamente anatómicos.<sup>71</sup> Hay evidencias de la existencia de un **componente neuromuscular** (dinámico) en la obstrucción prostática: la luz de la uretra prostática también disminuye por efecto de una contracción activa del músculo que la envuelve.<sup>70</sup> La existencia de una rica inervación  $\alpha$ -adrenérgica a nivel de la uretra prostática justifica el bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico, base de algunas modalidades de tratamiento no quirúrgico de la HBP (CPB),<sup>72</sup> y explica algunos casos de retención aguda de orina (RAO) secundarios a estimulación  $\alpha$ -adrenérgica.<sup>70</sup> De igual modo, aquella manipulación farmacológica puede reducir la presión en la uretra prostática incrementando el flujo miccional en hombres con obstrucción de origen prostático.

Mediante técnicas de saturación con radioligandos isotópicos y autorradiografía se ha determinado el contenido en receptores adrenérgicos y colinérgicos de próstatas intactas y afectadas por HBP.<sup>73-77</sup> En la próstata intacta (sin cambios hiperplásicos) la proporción de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos supera la de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (proporción 3:2).<sup>74</sup> Esa proporción se invertiría en la HBP (proporción 2:3).<sup>74</sup> Tal inversión, no obstante, parece no producirse cuando la HBP (CPB) cursa asintomática, manteniéndose -como en la próstata intacta- el predominio  $\alpha_1$ -adrenérgico.<sup>77</sup> La densidad de receptores colinérgicos es similar en la próstata intacta y en la HBP,<sup>77,78</sup> y habitualmente duplica el contenido total de receptores

adrenérgicos de la próstata.<sup>78</sup> Algunos investigadores han considerado que las próstatas de pacientes con HBP histológicamente confirmada contienen menor cantidad de nervios adrenérgicos,<sup>79,80</sup> y que la presencia de fibras AChE-positivas es inferior.<sup>69</sup> Observaciones más recientes,<sup>81</sup> sin embargo, atribuyen esas diferencias al incremento volumétrico del tejido fibromuscular y a la disminución del área glandular en la HBP, más que a una verdadera disregulación de los receptores autonómicos prostáticos. Lo cierto es, que los niveles de NE en las próstatas de pacientes sometidos a adenomectomía son inferiores a los detectados en las próstatas de pacientes asintomáticos, de modo que parece existir una relación inversa entre niveles de NE y la severidad de los síntomas secundarios a obstrucción del cuello vesical.<sup>82</sup> La hiperactividad fisiológica del sistema nervioso simpático dentro de la próstata hiperplásica no debe ser, por tanto, responsable del componente dinámico de la obstrucción.<sup>82</sup> Así, uno de los mecanismos propuestos para la acción de los fármacos  $\alpha$ -1 antagonistas en la obstrucción del cuello vesical, es la normalización de la respuesta contráctil de los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos -cuyo número no se hallaría aumentado-, aumentada como consecuencia de una regulación *a la alza* de los receptores en la próstata hiperplásica.<sup>75</sup>

La extrapolación de la experiencia acumulada en el análisis de la próstata canina -excelente modelo para el estudio de la próstata humana- permite afirmar que los receptores muscarínicos no se alteran por el desarrollo de HBP.<sup>73</sup> La edad, sin embargo, sí parece determinar una disminución real del número de axones colinesterasa-positivos en la vejiga.<sup>83</sup> Por analogía, podrían esperarse cambios similares a nivel prostático.

En un reciente estudio<sup>78</sup> se han identificado y cuantificado los receptores prostáticos  $\alpha$ -1 y  $\alpha$ -2 adrenérgicos, y muscarínicos, en especímenes de adenomectomía obtenidos de varones

con HBP sintomática y asintomática (piezas quirúrgicas de adenomectomía a cielo abierto o de resección transuretral de próstata -RTUP- en pacientes sintomáticos, y de cistoprostatectomía por cáncer vesical en varones sin antecedentes de *prostatismo* [STUI]). La concentración de receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos y muscarínicos fue similar en las próstatas de los varones sintomáticos y no sintomáticos. La densidad de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos -cuyo efecto no es totalmente conocido- fue sensiblemente superior en las próstatas de pacientes con HBP sintomática. No se halló relación entre densidades de receptores  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 y muscarínicos, y peso de la próstata o edad de los enfermos. El estudio indica que el desarrollo de obstrucción infravesical en hombres con HBP (CPB) no se debe a una afinidad alterada de los receptores  $\alpha$ -1 o muscarínicos. Impulsos de origen central o presináptico podrían modular la resistencia prostática a través de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos.<sup>78</sup> Se ha sugerido, además, que la inervación colinérgica de la próstata podría incrementar la sensibilidad muscular a la estimulación simpática, como sucede en los momentos previos a la eyaculación.<sup>44</sup>

#### 4. ASPECTOS PATOGENICOS DE LA HBP (CPB)

En los albores del siglo XVIII, la Universidad de Padua constituyó el centro de investigación del anatomista y patólogo, Morgagni. Su intensa actividad científica permitió establecer con sorprendente precisión los fenómenos asociados a la obstrucción del tracto urinario. El rigor observado por Morgagni en sus descripciones contrasta con las propuestas etiológicas formuladas a finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX: actividad sexual

excesiva, abstinencia, masturbación, deseo sexual intenso, lecturas lascivas y pensamientos libidinosos, consumo de alcohol, tiempo frío y humedad en los pies, práctica de hípica y ciclismo, perversiones sexuales... forman parte de la interminable relación de pretendidas causas de HBP (CPB) obstructiva.<sup>84</sup>

#### 4.1 INCIDENCIA INTERRACIAL

Se ha considerado que la HBP tiene lugar con frecuencia similar en caucásicos y negros americanos; no obstante, la HBP es más infrecuente entre negros africanos. La incidencia es menor en chinos; sin embargo, las poblaciones chinas americanas experimentan tasas de HBP sensiblemente superiores.<sup>85</sup> En el Reino Unido, los varones galeses parecen ser más susceptibles al desarrollo de HBP.<sup>86</sup> De modo genérico, las glándulas de los hombres asiáticos y africanos son menores y se hallan adheridas más firmemente a la *cápsula* prostática que las de sus homónimos europeos.<sup>87</sup> Las próstatas de los varones japoneses, si bien menores que las de los hombres caucásicos, generan síntomas de *prostatismo* (STUI) de intensidad muy similar.<sup>88</sup> Los hábitos nutricionales -marcadamente diferentes entre diferentes poblaciones- también han sido relacionados con el desarrollo de HBP.<sup>89</sup>

A falta de estudios que confirmen de modo inequívoco las impresiones iniciales, los datos sugieren la existencia de factores genéticos y ambientales que pudieran intervenir en el desarrollo de HBP. Un reciente estudio sobre incidencia familiar de HBP ha demostrado la herencia autosómico dominante de un gen presente en el 7% de la población y asociado con el desarrollo precoz de HBP.<sup>90</sup>

## **4.2 ESTATUS SOCIOECONOMICO**

En su estudio sobre población británica,<sup>9</sup> halló las tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad en las clases sociales más acomodadas, en tanto los menores índices de HBP se encontraron en estratos sociales medios.

## **4.3 SEXUALIDAD**

A pesar de algunos estudios que han pretendido relacionar la actividad sexual y el desarrollo de HBP,<sup>89</sup> las evidencias acumuladas hasta la fecha, no demuestran una relación positiva entre aquella actividad y la aparición de HBP.<sup>9,91</sup> La vasectomía no parece modificar el riesgo de patología prostática.<sup>92,93</sup>

## **4.4 PADECIMIENTOS CRONICOS**

La literatura médica contiene numerosas observaciones sobre la asociación de la HBP a diferentes padecimientos crónicos.<sup>19</sup> Según afirmación ya clásica de Isadore D. Rotkin,<sup>94</sup> "no existen datos que sugieran relación entre variables socioculturales, celibato, grupos sanguíneos, tabaquismo y/o consumo de alcohol, enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM) o cirrosis hepática, y el desarrollo de HBP". En efecto, en una reciente serie necrópsica,<sup>14</sup> la incidencia de HBP en el subgrupo de cadáveres con signos de cirrosis hepática fue del 35%, frente al 63,2% del global de la población a estudio, resultados superponibles a los de series previas que sitúan la incidencia de HBP en cirróticos en el rango 19-30%.<sup>11,95-97</sup> En un reciente estudio post-mortem en cirróticos, las tasas de HBP epitelial (andrógeno dependiente, de comienzo tardío) fueron sensiblemente inferiores



a las de un grupo control no cirrótico (41 y 71 %, respectivamente); la tasa de HBP estromal (estrógeno y andrógeno dependiente, de comienzo precoz) fue prácticamente igual en los dos grupos. Ambas observaciones, junto al conocido bajo nivel androgénico en los cirróticos alcohólicos, sugieren como causa de HBP la acción de los estrógenos (cuyos niveles se mantienen prácticamente inalterados) y, posiblemente, una exposición mantenida a fitoestrógenos alcohólicos. El aumento en la incidencia de HBP al que se asiste en la 7ª década del varón no cirrótico, se retrasa 10 años en el cirrótico, manteniéndose la diferencia en todos los grupos de edad estudiados, desde los 40 hasta los 80 años.<sup>97</sup>

En la serie necrótica de Páez y col.,<sup>14</sup> la arteriosclerosis generalizada y sus secuelas, DM, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la insuficiencia respiratoria crónica fueron responsables de más del 20% de las defunciones. La amplia distribución de estas patologías en los grupos de edad más elevada resta valor a las posibles conclusiones, constituyendo probablemente la HBP un hallazgo más no atribuible a un mayor riesgo derivado de la presencia de aquellos padecimientos.

### 4.5 HORMONAS SEXUALES

Se admite que la HBP no se produce en varones castrados antes de la pubertad y que es infrecuente en hombres castrados antes de los 40 años.<sup>98,99</sup> En ciertos casos, la castración determina la regresión parcial de la HBP (CPB).<sup>38</sup>

La testosterona, principal andrógeno testicular, se transforma en dihidrotestosterona (DHT) en el tejido prostático, actuando como mediador del crecimiento normal e hiperplásico de la próstata.<sup>100</sup> Los estrógenos aceleran el crecimiento de la próstata al incrementar el nivel

de receptores androgénicos; ese cambio permite el crecimiento andrógeno-dependiente de la próstata incluso en presencia de niveles androgénicos en disminución, como sucede en el varón anciano. Sin embargo la concentración de receptores androgénicos en las piezas de adenomectomía y RTU no siempre alcanza niveles significativos,<sup>38</sup> hallazgo que dificulta la comprensión de este aspecto de la patogénesis de la HBP.

Se ha considerado como factor determinante de HBP la acumulación de DHT en cantidad superior a la del resto de tejido prostático no hiperplásico. Estudios *in vivo* han puesto de manifiesto tasas de DHT similares en los tejidos hiperplásico y normal. Por tanto, si la HBP se encuentra bajo control endocrino debe aceptarse la existencia de factores sensibilizantes y aceleradores del crecimiento prostático: muchos investigadores consideran que pueden ser los estrógenos. En una reciente experiencia,<sup>101</sup> sin embargo, la administración de un potente inhibidor de la aromatasa a perros con HBP, con la consiguiente disminución de la producción gonadal de estrógenos, no modificó el peso de las próstatas ni el contenido de DNA prostático, ni influyó en la incidencia o variedad histológica de HBP. Pese a la elevación de la testosterona sérica secundaria al bloqueo del *feed-back* negativo de los estrógenos en el eje hipotálamo-hipofisario, no se modificaron las concentraciones prostáticas de testosterona, DHT y androstenodiol. El papel de los estrógenos como factor sensibilizante-acelerador en la HBP queda en entredicho.

### 4.6 OTROS FACTORES HORMONALES

La concentración sérica de prolactina (PRL) aparece elevada en el varón prostático.<sup>102-103</sup> A nivel prostático, la PRL aumenta la concentración y actividad metabólica de los

andrógenos.<sup>104</sup>

De estudios experimentales en perros, se deduce que los testes caninos segregan una sustancia estimuladora de la próstata de naturaleza no androgénica y presumiblemente no esteroidea, que se altera con la irradiación de los testículos.<sup>105</sup>

La atrofia prostática alcanzada tras hipofisectomía en perros es más marcada que la obtenida mediante orquiectomía, lo que sugiere la participación de factores diferentes de las gonadotropinas en el crecimiento andrógeno-dependiente de la próstata canina. En ese modelo experimental no se ha hallado un efecto positivo de los andrógenos en la proliferación de las células epiteliales de la próstata, si bien diferentes hormonas y factores *hormone-like* (insulina, factor de crecimiento epidérmico [EGF], glucocorticoides, toxina del cólera, PRL...), han exhibido un efecto mitogénico directo. En suma, la actividad mitogénica de los andrógenos caninos *in vivo* podría ser indirecta y mediada por factores concentrados en la hipófisis.<sup>106</sup> Sucesos similares podrían tener lugar a nivel de la próstata humana.

#### 4.7 FACTORES DE CRECIMIENTO

Otras teorías<sup>107-108</sup> sugieren que algún factor de crecimiento segregado por el estroma prostático podría representar el factor inductor. En efecto, existe un factor de crecimiento prostático (PGF) detectado en extractos de HBP, capaz de estimular la proliferación de fibroblastos *in vitro*.<sup>109</sup> Considerando la anormal proliferación fibroblástica como el suceso histológico inicial en el desarrollo de la HBP, merece consideración la posibilidad de que el PGF intervenga en la HBP. Si bien el papel de los andrógenos en el desarrollo *in vivo* de HBP parece incuestionable, su efecto *in vitro* sobre la proliferación

fibroblástica y endotelial es escasamente conocido; en este sentido, los andrógenos podrían potenciar la acción del PGF o estimular su producción intracelular.

En el desarrollo de la HBP, un modelo etiológico propuesto es el que sigue:<sup>84</sup> los andrógenos estimularían la producción de un PGF a partir de las células epiteliales del tejido glandular prostático; ese PGF determinaría la hiperplasia fibroestromal, y los nódulos estromales tendrían un efecto inductor sobre las células epiteliales próximas, dando lugar a una rápida penetración y crecimiento de las glándulas en el seno de los nódulos estromales.

### 4.8 LA INTERACCION EPITELIO-ESTROMAL EN EL DESARROLLO DE LA HBP

Como ya se ha mencionado (3.1, CONSIDERACIONES ANATOMICAS E HISTOLOGICAS BASICAS SOBRE LA PROSTATA Y LA HBP), la próstata intacta se compone de estroma fibromuscular (45-60%) y luces acinares (30-35%), y revestimiento epitelial (10-20%). La proporción de ambos componentes -estroma y epitelio- se aproxima a 2:1. Dado el predominio estromal en la HBP, esa relación se sitúa en 5:1.

En el curso de la morfogénesis de la próstata, el crecimiento del epitelio glandular es promovido por el efecto indirecto de los andrógenos sobre el estroma del seno urogenital.<sup>110</sup> La mayor parte de la actividad  $5\alpha$ -reductasa -enzima que cataliza la transformación de testosterona en DHT- se localiza en el estroma fibromuscular, y su actividad puede multiplicarse por tres en la HBP;<sup>111</sup> precisamente, en el bloqueo de aquella enzima radica el mecanismo de acción de algunas de las drogas más populares para la manipulación no quirúrgica del paciente *prostático* (con STUI).<sup>112</sup>

La reactivación de la capacidad inductora del seno urogenital embrionario en el estroma

prostático adulto podría dar lugar a la aparición de la HBP.

## **5. METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LA PROSTATA NORMAL E HIPERPLASICA**

### **5.1 ANALISIS POR IMAGEN**

#### **5.1.1 ESTUDIOS DE IMAGEN EN LA EVALUACION DEL PACIENTE CON SINDROME DE *PROSTATISMO* (con STUI)**

La historia clínica y la exploración física (tacto rectal), la endoscopia y la urografía intravenosa (UIV) han representado durante décadas los pilares diagnósticos de la HBP (CPB). Uno de los argumentos esgrimidos con mayor frecuencia para la utilización rutinaria de estudios de imagen, es la búsqueda de anomalías del tracto urinario superior, en particular tumores renales. Sin embargo, no existen evidencias de que la población prostática (con STUI) se encuentre sometida a un mayor riesgo de desarrollo de cánceres renales que el resto de la población general de igual edad.<sup>113</sup> En los pacientes prostáticos (con STUI) sin síntomas adicionales, no es frecuente el hallazgo de patología urológica asociada. La utilización de técnicas de diagnóstico por imagen parece, sin embargo, plenamente justificada en el paciente con hematuria (macro o microscópica), historia de litiasis, insuficiencia renal o sospecha clínica de enfermedad del tracto urinario.<sup>114</sup> No obstante, muchos urólogos se encuentran más seguros, consideraciones legales al margen, si disponen de imágenes del tracto urinario superior de sus pacientes sanos antes de la intervención. Estudios prospectivos y retrospectivos recientes aseguran que la caracterización de las masas renales es mucho más segura mediante

ecografía (ECO) que mediante UIV.<sup>115-117</sup> Además, se argumenta, la ECO permite, con un consumo adicional de tiempo mínimo, evaluar el hígado y el retroperitoneo. La estimación del volumen prostático por su impronta en el suelo vesical no se ajusta con precisión a la realidad. La ECO hipogástrica (abdominal) permite estimar el volumen prostático de forma lo suficientemente precisa como para decidir una intervención transuretral o una adenomectomía a cielo abierto. No obstante, el método ideal para el examen de la próstata es la ECO transrectal.<sup>115,118</sup> En combinación con la radiografía simple de abdomen como *screening* para cálculos vesicales (y para la mayoría de cálculos renales), la ECO representa un método incruento, barato y desprovisto de yatrogenia, capaz de valorar las características del tracto urinario.

La ECO constituye un excelente medio de control morfológico del tracto urinario superior e inferior en los pacientes con lesiones medulares.<sup>119</sup> Además, la aplicación de la ECO transrectal al proceso de la micción ha proporcionado imágenes de igual o superior calidad a las obtenidas mediante cistouretrografía miccional seriada (CUMS).<sup>119</sup> La combinación de la ECO transrectal permiccional con el estudio urodinámico también es posible,<sup>119</sup> permitiendo una visualización del cuello vesical superponible a la alcanzada con métodos que implican la radiación del paciente (CUMS o videocistouretrografía miccional).<sup>143</sup>

## 5.2 ANALISIS ESTRUCTURAL

### 5.2.1 MICROSCOPIA OPTICA

Un estudio morfológico de la próstata pasa, inexcusablemente, por el estudio de la glándula bajo **microscopía óptica**. Esa técnica proporciona datos de incuestionable valor. La histología de la próstata humana normal y la histopatología de la HBP, están perfectamente documentadas.<sup>9,10,36,37,120-122</sup> Existen tres tipos diferentes de glándulas -mucosas, submucosas y prostáticas principales- dispuestas concéntricamente en torno a la uretra. El epitelio glandular habitualmente es simple o columnar pseudoestratificado, pero ocasionalmente se identifican áreas de epitelio cuboidal bajo o escamoso. En cualquier preparación que incluya tejido glandular se identifican células basales típicas. El estroma contiene numerosas fibras musculares lisas y abundante tejido fibroelástico. Entre el tejido conectivo intersticial se disponen numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, y nervios. La mayor parte de la información que se obtiene de esta técnica es descriptiva y, por tanto, basada en la subjetividad del observador. Aplicadas a la microscopía, las técnicas objetivas, como la morfometría -o análisis cuantitativo por la imagen-,<sup>81,123-126</sup> permiten cuantificar los datos morfológicos.

### 5.2.2 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE TRANSMISION (MET)

La ultraestructura de la próstata normal e hiperplásica ha sido descrita en detalle.<sup>120,127,128</sup> Existen descripciones cuidadosas del aspecto ultraestructural de próstatas murinas normales y denervadas.<sup>129,130</sup> En líneas generales, las células sanas se caracterizan por tener una región

yuxtannuclear rica en retículo endoplásmico y mitocondrias, una región intermedia rica en aparatos de Golgi, y una región apical caracterizada por la presencia de gránulos secretorios, mitocondrias, amplias cisternas de retículo endoplásmico y numerosos microvilli en el extremo luminal. Las células denervadas se caracterizan por sufrir una disminución de la altura de la región supranuclear, por contener un menor número de retículos endoplásmicos dilatados (además, menos dilatados que en las células sanas) y un menor número de gránulos secretorios apicales, y por una diferenciación menos neta de las tres áreas descritas.

De modo similar a lo que sucede con la microscopía óptica, el concurso inevitable de la subjetividad ha obligado a recurrir a técnicas de morfometría que doten a las observaciones de objetividad.<sup>131</sup> En la actualidad, la práctica totalidad de equipos de microscopía electrónica (MET) incorporan sistemas de captación y registro de imágenes que posibilitan el posterior análisis y tratamiento matemático de los resultados.

### 5.2.3 INMUNOHISTOQUIMICA (IHQ)

La filosofía del procedimiento es la detección de un determinado antígeno (Ag) -NPY y VIP en este estudio- por medio de un anticuerpo (Ac) primario. Para detectar las posibles reacciones, es preciso "marcar" esa unión -de modo directo o indirecto- con algún producto visible (cromógeno).

El método enzimático de la peroxidasa-antiperoxidasa -el utilizado en este trabajo experimental- es uno de los procedimientos denominados *indirectos* (fig.2). En esta técnica, el Ac específico o primario (antisuero heterólogo policlonal de conejo en este estudio) no se



conjuga con el cromógeno, por lo que debe utilizarse un segundo Ac desarrollado en un animal de otra especie (suero porcino antiinmunoglobulina de conejo en el presente estudio), que se unirá al Ac primario, y al que se unirá el cromógeno. Entre sus ventajas destaca su mayor sensibilidad. Sus principales desventajas son la inespecificidad y la laboriosidad del proceso.

La reacción tiene lugar tras la adición de una enzima -peroxidasa en este estudio-. De no mediar alguna intervención externa, la actividad enzimática endógena (presente en eritrocitos, granulocitos, células cebadas, eosinófilos...) provocaría reacciones inespecíficas. Para evitarlas se emplean diferentes bloqueantes, como el agua oxigenada al 2%, el utilizado en este trabajo. La reacción resulta finalmente visible tras la adición de un *revelador* (diaminobenzidina [DAB] en esta experiencia).

Los procedimientos IHQ de uso más generalizado se basan en la utilización de microscopía óptica dado que el producto de la reacción final es un precipitado coloreado (rojo-parduzco en esta experiencia). La fase más compleja de la técnica es la interpretación de resultados. En líneas generales, la cantidad de cromógeno precipitado es proporcional a la cantidad de Ag presente -intracitoplásmico, en la mayor parte de los casos, nuclear o de superficie-. La tinción puede ser focal (áreas dispersas) o difusa. Dado que las células tienen diferentes contenidos de Ag, no es de extrañar el que la intensidad de la tinción varíe dentro de un mismo tejido; más al contrario, la ausencia de variaciones de intensidad sugiere inespecificidad.

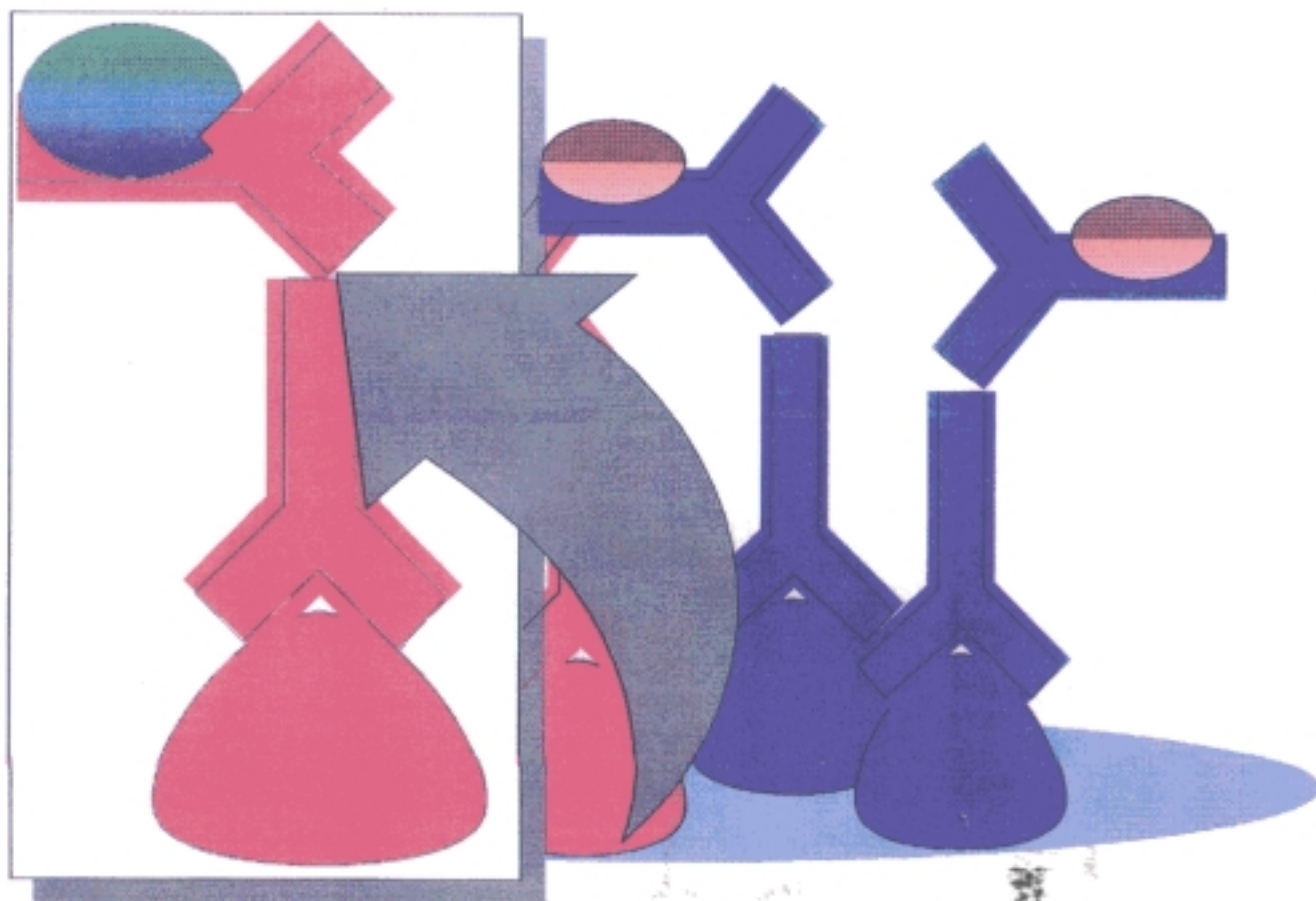


Figura 2. Esquema del método inmunohistoquímico indirecto. El anticuerpo (ac) primario (piezas en forma de Y invertida azules y rojas) se fija sobre el antígeno (piezas semicónicas azules y rojas) de superficie. A su vez, el ac secundario (piezas en forma de Y en posición lateral) se fija al primario. Finalmente, el cromógeno (piezas ovales verdes y pardas) se adhiere al ac secundario. El recuadro blanco destaca el proceso.

### **5.3 ANALISIS FUNCIONAL. ESTUDIOS URODINAMICOS**

#### **5.3.1 RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD DE URODINAMICA. PROCEDIMIENTOS QUE DEBERIAN ESTAR DISPONIBLES PARA LA PRACTICA UROLOGICA DE RUTINA**

El tratamiento de las disfunciones miccionales requiere un conocimiento claro de la fisiopatología del tracto urinario inferior. Los estudio urodinámicos, utilizados de manera correcta, proporcionan los medios para profundizar en ese conocimiento.

#### **5.3.2 SELECCION DE PACIENTES**

De modo simple, la evaluación urodinámica está indicada en cualquier paciente con síntomas del tracto urinario inferior cuyo origen no puede ser claramente establecido por medio de procedimientos más sencillos.<sup>132</sup>

En algunos síndromes clínicos la historia clínica y la exploración física pueden ser particularmente imprecisos y el estudio urodinámico alcanzar categoría de verdadera rutina clínica: esclerosis múltiple, mielodisplasia, mielitis transversa, DM, disfunciones miccionales tras cirugía o traumatismos pélvicos, y todos aquellos casos en los que se sospecha una disfunción neurógena vesicouretral.<sup>132,133</sup> Además, los estudios urodinámicos están justificados en los pacientes jóvenes con síntomas severos<sup>133</sup> y en aquellos con sintomatología de aparente origen en el tracto urinario inferior, cuyos síntomas no responden a medidas conservadoras: reeducación vesical, manipulación del aporte de fluidos y tandas cortas de medicación de acción rápida ( $\alpha$ -bloqueantes).<sup>5</sup> Los pacientes con síntomas severos y flujometrías normales

pueden beneficiarse de la evaluación urodinámica.<sup>133</sup>

Aunque los riesgos de los estudios urodinámicos son extremadamente bajos,<sup>5</sup> ningún paciente debe ser estudiado en tanto no se excluya la existencia de una infección urinaria (ITU). Si los rasgos clínicos así lo sugieren, en particular en pacientes con síntomas *irritativos* (SA), debe procederse a la uretrocistoscopia para descartar eventuales neoformaciones vesicales.

### **5.3.3 INTERROGANTES QUE PRETENDE ACLARAR LA EVALUACION URODINAMICA**

#### **5.3.3.1 VEJIGA**

El estudio urodinámico debe permitir aclarar si existe contracción del músculo detrusor, y si esta es voluntaria o involuntaria. En este último supuesto, debe precisar cuál es el mecanismo desencadenante de las contracciones (tos, maniobras de Credé -presión enérgica sobre la región suprapúbica- o Valsalva, *tapping* suprapúbico -golpeteo manual rápido en la región suprapúbica-, paso rápido a la posición de bipedestación, llenado rápido de la vejiga...), cuál es su magnitud, y si el paciente es consciente de lo que acontece en ese momento.

El análisis debe registrar la capacidad de la vejiga y las sensaciones que se producen durante su repleción. El estudio urodinámico debe permitir detectar el comportamiento de la vejiga cuando es sometida al efecto de diferentes drogas y ser capaz de identificar la existencia

de lesiones neurológicas que comprometan el funcionalismo vesical.<sup>132</sup>

### **5.3.3.2 CUELLO VESICAL Y URETRA**

Un estudio urodinámico con valor clínico precisará si los mecanismos esfinterianos están intactos y si se encuentran bajo el control de la voluntad del paciente. En caso de incompetencia, permitirá establecer las causas (paso a la situación de decúbito supino, bipedestación o sedestación, tos, Valsalva...).

Uno de los escenarios clínicos donde mayor rendimiento alcanzan los estudios urodinámicos es la obstrucción del tracto urinario inferior. Detectada la obstrucción (cuello vesical, uretra prostática, esfínter uretral externo (EUE), uretra...) debe precisar si su origen es estructural (estenosis uretral, esclerosis del cuello, HBP...), funcional (disinergia vesicoesfinteriana...) o psicógena.

La actividad de los esfínteres debe ser cuantificada, estableciéndose si se trata de actividad voluntaria o involuntaria, y si es sostenida o interrumpida.<sup>132</sup>

### **5.3.4 ESTUDIO URODINAMICO BASICO**

Previa anamnesis y exploración física, la gran mayoría de pacientes puede ser estudiada correctamente mediante flujometría libre -una estimación del flujo miccional-, cistomanometría (CMM) y cuantificación del volumen residual postmiccional.<sup>132</sup>

#### **5.3.4.1 FLUJOMETRIA LIBRE**

La flujometría estima el volumen miccionado en la unidad de tiempo, habitualmente

mililitros por segundo. Además de constituir un procedimiento de *screening* para la obstrucción infravesical, las determinaciones seriadas del flujo miccional proporcionan una estimación objetiva de la evolución de cada paciente.

En el curso de la flujometría se registran el flujo máximo instantáneo ( $Q_{\max}$ ) y el flujo medio ( $Q_{\text{med}}$ ) -producto de dividir el volumen total miccionado por el tiempo invertido en completar la micción-. Cuando el flujo es interrumpido, el tiempo de micción eficaz es inferior a la duración real de ese acto; por este motivo, el tiempo de micción se define como el período de tiempo durante el cual se produce flujo de orina.

La interpretación de los registros hace obligado considerar -interrogando al paciente- si la micción es representativa de los hábitos miccionales normales (fuera de la atmósfera del gabinete de urodinámica). Además de los valores de  $Q_{\text{med}}$  y  $Q_{\max}$ , debe analizarse el aspecto de la curva registrada. Un flujo intermitente o con múltiples ascensos y descensos sugiere el concurso de la prensa abdominal en el acto de la micción, o una actividad detrusoriana pobre y no mantenida o, finalmente, la existencia de contracciones intermitentes del EUE. Una curva plana es sugerente de obstrucción infravesical.

Conviene tener presente que los volúmenes miccionales inferiores a 150 ml pueden ser imprecisos, y deben ser interpretados con cautela. Una flujometría normal no siempre excluye una obstrucción infravesical: aproximadamente el 7% de los pacientes con *prostatismo* (con STUI) tienen obstrucciones de alto flujo, definidas como  $Q_{\max}$  superiores a 15 ml/sg en presencia de presiones intravesicales superiores a 100 cm de agua.<sup>134</sup> Por ese motivo, los pacientes sintomáticos con  $Q_{\max}$  superiores a 15 ml/sg deben ser objeto de los tests de presión/flujo miccional (test PF)<sup>135</sup> que se describen más adelante. Una flujometría alterada no

es sinónimo de obstrucción del tracto urinario inferior: es imposible distinguir entre una obstrucción infravesical y una alteración en la capacidad de contracción del músculo detrusor en base únicamente a la flujometría. También en estos casos, resulta obligado el registro simultáneo de presión intravesical y flujo miccional (test PF).<sup>135</sup>

La flujometría no forma parte de los estudios considerados por la OMS como *evaluación mínima* en el paciente con síntomas de *prostatismo* (con STUI).<sup>114</sup>

### 5.3.4.2 CISTOMANOMETRIA (CMM) Y TEST PRESION/FLUJO (TEST PF)

La cistomanometría (CMM) es la medida de los cambios que tienen lugar en la presión intravesical como consecuencia de las variaciones de volumen.<sup>132</sup> Proporciona datos referentes a la sensación vesical, presión y capacidad vesical máxima. En el curso de la CMM se puede analizar la actividad vesical voluntaria e involuntaria. Además, permite evaluar los efectos de diferentes agentes farmacológicos y maniobras de provocación.

Previo cateterismo de la vejiga, se registra la presión intravesical (Pves.) durante el llenado con líquido, simultáneamente al registro de presión abdominal (Pabd.). Esta se estima midiendo la presión intrarrectal. La presión del detrusor (Pdet.) es la componente de la presión intravesical debida a las fuerzas que se generan en la pared vesical. Se estima sustrayendo la Pabd. de la Pves.. La capacidad vesical máxima es aquella a la cual se producen serias molestias o tiene lugar un ascenso incontrolable de la presión del detrusor. Se registran la primera sensación de llenado vesical, el momento en que surge la necesidad imperiosa de orinar, y la capacidad vesical máxima, y se invita al paciente a orinar -con lo que da comienzo el test PF-, poniendo especial atención a la naturaleza de la micción: voluntaria -bajo el control

de la voluntad del paciente- o involuntaria. Si se sospecha la existencia de contracciones involuntarias, pero estas no se reproducen en el gabinete de urodinámica, puede intentarse la provocación mediante *tapping* suprapúbico, tos, maniobras de Credé, inyección de agua helada o cambios de decúbito. La ausencia de contracción del detrusor durante la CMM y/o el test PF no es necesariamente patológica. Se produce con frecuencia en individuos normales debido a la incomodidad física y psíquica que representa el gabinete urodinámico. El estudio finaliza con la medición del volumen residual postmiccional.

### **5.3.4.3 CISTOURETROGRAFIA MICCIONAL SERIADA (CUMS)**

Los estudios de imagen -y la CUMS, en particular- constituyen parte de los procedimientos que la *Urodynamic Society* considera deberían encontrarse disponibles en la práctica urológica rutinaria.<sup>132</sup> El Comité de Estandarización y Nomenclatura de la International Continence Society (ICS) estableció una serie de recomendaciones técnicas al respecto: el estudio se debe realizar en la posición más fisiológica; esto es, en bipedestación en los varones, y en sedestación en las mujeres. Debe incluir la realización de una radiografía simple y de radiografías durante el llenado y la micción, y postmiccionales, con proyecciones oblicuas o laterales, de modo que permitan visualizar el cuello vesical y la uretra y, adicionalmente, la presencia o ausencia de reflujo vesicoureteral (RVU). El estudio permitirá valorar la forma y tamaño de la vejiga (llenado vesical) y la configuración del cuello vesical y de la uretra proximal (llenado vesical, maniobra de Valsalva, tentativa de micción, micción e intento de interrupción de la micción). La uretra distal al cuello vesical únicamente es visible durante la micción. Por los motivos enumerados en anteriores epígrafes, la imposibilidad para



la micción durante la CUMS no puede considerarse necesariamente patológica.

### **5.3.5 ESTUDIOS URODINAMICOS EN PACIENTES CON LESIONES NEUROLOGICAS**

#### **5.3.5.1 SELECCION DE PACIENTES**

Los pacientes con lesiones neurológicas constituyen el sustrato ideal para el estudio urodinámico. Virtualmente, todos los pacientes con lesiones medulares necesitan una evaluación urodinámica inicial y controles posteriores con periodicidad anual.<sup>136</sup> Dada la naturaleza cambiante de algunas lesiones neurológicas, probablemente la mayoría de pacientes con esclerosis múltiple, mielitis transversa y mielodisplasias puedan beneficiarse de aquella aproximación. Los diabéticos con disfunciones vesicouretrales o los sujetos con trastornos miccionales tras cirugía o traumatismos pelvianos precisan, como mínimo, una evaluación inicial.

#### **5.3.5.2 PARTICULARIDADES DEL ESTUDIO URODINAMICO EN PACIENTES CON LESIONES NEUROLOGICAS**

En bien de la comparabilidad de los estudios, el análisis del paciente con lesiones neurológicas no debe diferir del considerado estándar en pacientes sin esas lesiones.

#### **5.3.5.2.1 FLUJOMETRIA LIBRE**

Dadas sus limitaciones técnicas (escasa especificidad y valores predictivos), su utilidad es limitada. No obstante, y como parte del estudio urodinámico completo, puede llevarse a cabo en combinación con la electromiografía (EMG) del esfínter anal.

#### **5.3.5.2.2 CISTOMANOMETRIA (CMM) Y TEST PRESION/FLUJO (PF)**

En algunas formas de lesión medular, la infusión del líquido de llenado vesical puede dar lugar a la aparición de contracciones involuntarias del detrusor. Velocidades de infusión iguales o inferiores a 50 ml/minuto deben limitar su incidencia.<sup>136</sup> En algunos sujetos (lesionados medulares -motoneurona superior- incapaces de generar presión intraabdominal) puede obviarse la utilización del registro de presión abdominal (intrarrectal).

#### **5.3.5.2.3 ELECTROMIOGRAFIA (EMG)**

Los electrodos de aguja son los ideales para el registro de la actividad electromiográfica del EUE. En su defecto, el registro de los potenciales del esfínter anal -por medio de electrodos de aguja o de contacto- puede ser de utilidad clínica. En la situación de reposo, el EUE normal se halla silente, expresando una muy ocasional actividad eléctrica. Con el llenado vesical o la contracción muscular progresiva se produce una creciente actividad que alcanza su máximo en los momentos inmediatamente anteriores al comienzo de la micción. La tos, los cambios de decúbito y, en general, los incrementos de la presión intraabdominal, dan lugar a aumentos en la actividad esfinteriana. El comienzo de la contracción voluntaria del detrusor está marcado, como ya se comentó en otros capítulos, por la relajación del EUE. En ese momento, la actividad eléctrica se reduce al mínimo y la presión uretral máxima decrece de

modo muy marcado. La relajación esfinteriana persiste a lo largo de toda la contracción del detrusor. Al final de la micción, reaparece la actividad esfinteriana y, con ella, la actividad electromiográfica.

### **5.3.5.2.4 VIDEOCISTOURETROGRAFIA**

El estudio simultáneo de presiones vesicales y visualización fluoroscópica representa uno de los métodos más precisos para el estudio del paciente con lesiones neurológicas.<sup>137</sup> En estos estudios se utiliza contraste radiográfico como líquido de infusión. Durante el test PF, pueden identificarse fácilmente trastornos como la disinergia vesicoesfinteriana, por el estrechamiento que sufre la uretra en un punto inmediatamente distal a la uretra membranosa.

### **5.3.5.3 DISREFLEXIA AUTONOMICA Y ESTUDIOS URODINAMICOS**

La disreflexia autonómica es una reacción potencialmente letal del sistema nervioso simpático, en respuesta a la estimulación visceral aferente tras lesiones medulares a nivel del 6º segmento torácico (D<sub>6</sub>) o superior. Sin embargo, se han descrito cuadros de disreflexia en lesiones a nivel del octavo segmento torácico (D<sub>8</sub>).<sup>138</sup> Generalmente, las distensiones vesical o intestinal actúan como desencadenante de la disreflexia. En realidad, cualquier trastorno o manipulación del tracto genitourinario puede dar lugar a un cuadro de disreflexia autonómica: cateterismos vesicales, infecciones urinarias, torsiones testiculares, UIV, electroeyaculación, cólico nefrítico, introducción de espéculos vaginales... son, entre otros, desencadenantes de episodios de disreflexia.<sup>139</sup> La incidencia se aproxima al 60% en mujeres y al 45% en varones.

El síndrome incluye sudoración, enrojecimiento cutáneo por encima del nivel lesional, cefalea, piloerección, hipertensión paroxística, y bradicardia o taquicardia reflejas. El diagnóstico diferencial incluye el feocromocitoma, las migrañas, las neoplasias de la fosa cerebral posterior, la toxemia del embarazo y la hipertensión arterial esencial.

Todos los pacientes con lesiones medulares a nivel D<sub>6</sub> o superior que vayan a ser objeto de manipulaciones del tracto urinario inferior deben ser monitorizados (registro continuo de presión arterial). El urólogo debe estar familiarizado con el manejo de sustancias antihipertensivas. En muchos casos, el episodio finaliza sin mayores contratiempos poniendo fin a la exploración e insertando un catéter uretral que garantice un correcto vaciado de la vejiga. Los agentes bloqueantes de los canales del calcio -como la nifedipina- representan un valioso recurso para la prevención y tratamiento de los episodios agudos.

## **6. ETIOLOGIA DE LAS LESIONES NEUROLOGICAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR. TIPOS DE DISFUNCION VESICouretral Neurogena**

En esencia, las disfunciones vesicouretrales de etiología neurológica pueden producirse como resultado del compromiso del SNC o del sistema nervioso periférico. En este sentido, el sistema nervioso se encuentra expuesto a sufrir los trastornos que afectan a cualquier territorio de la economía: alteraciones congénitas o traumáticas, procesos degenerativos, desequilibrios metabólicos o degeneraciones tumorales. La **mielodisplasia** -la causa más

frecuente de vejiga neurógena congénita-<sup>140</sup> consiste en un defecto de fusión de los arcos óseos posteriores que se acompaña de la herniación de tejido neural. En el 90% de los casos, corresponden a mielomeningoceles, la forma más grave por el déficit neurológico que asocia habitualmente.<sup>141</sup> La falta de tubulización del surco neural, con una inadecuada invaginación mesodérmica, y la consiguiente falta de desarrollo del arco vertebral, constituyen la base del defecto congénito. Con frecuencia, las anomalías neurológicas y ortopédicas priman sobre las urológicas. No obstante, la imperiosidad miccional, el RVU y las ITU son la norma. Los **traumatismos** -medulares, craneoencefálicos o de los nervios periféricos- representan una de las causas más dramáticas de disfunción vesicouretral neurógena. En general, la lesión de las vías y/o centros corticorreguladores del circuito I de Bradley<sup>142</sup> dan lugar a alteraciones en el llenado vesical que originan síntomas miccionales de carácter *irritativo*. Habitualmente, el hallazgo urodinámico es de hiperreflexia del músculo detrusor con correcta coordinación vesico-esfinteriana. Las lesiones medulares supranucleares (por encima del centro sacro de la micción) determinan alteraciones en las fases de llenado y vaciado vesical. En función de la radicalidad de la lesión (completa o incompleta) y de la presencia o ausencia de disinergia vesicoesfinteriana, pueden aparecer síntomas irritativos y/u obstructivos. El estudio urodinámico revela hiperreflexia del detrusor y, con frecuencia, disinergia vesicoesfinteriana.<sup>143</sup> Las lesiones del centro parasimpático de la innervación vesicouretral se asocian a trastornos del vaciado vesical que determinan síntomas de tipo obstructivo. El estudio urodinámico suele revelar una arreflexia vesical. Las secuelas del compromiso traumático de los nervios periféricos -yatrógeno, en la mayor parte de las ocasiones- dependen del daño neurológico. En el varón, son habituales las lesiones nerviosas en el curso de las resecciones

abdominoperineales del recto, y en las proctocolectomías y resecciones rectales anteriores bajas. Se han descrito lesiones del plexo pélvico por tumores pelvianos infiltrantes. La afectación de los nervios pélvicos (parasimpáticos) da lugar a síntomas obstructivos como consecuencia de un vaciado vesical inadecuado. La lesión de los nervios pudendos (somáticos) y/o hipogástricos (simpáticos) se sigue de incontinencia por alteraciones en la fase de llenado en ambos supuestos. Los **trastornos degenerativos** del SNC y del SNP condicionan disfunciones vesicouretrales de características muchas veces superponibles a las ya descritas. La enfermedad cerebrovascular, la demencia y la enfermedad de Parkinson, representan -junto con los traumatismos y los tumores- constituyen las principales causas de disfunción vesicouretral por afectación del SNC. En líneas generales, las manifestaciones clínicas son las debidas a la hiperreflexia del detrusor con actividad esfinteriana coordinada: sintomatología de tipo *irritativo*. La esclerosis múltiple exhibe una predilección por los cordones anterolaterales y posteriores de la médula. Los síntomas obedecen a la localización de las lesiones a lo largo del eje cerebro-espal. <sup>144</sup> En una reciente revisión, los síntomas de tipo *irritativo* fueron los más frecuentes (66%). Los derivados de la arreflexia vesical - manifestaciones de tipo *obstructivo*- tuvieron lugar en el 32% de los casos, y los debidos a disinergia vesicoesfinteriana -síntomas igualmente *obstructivos*- aparecieron en el 18% de los sujetos. <sup>145</sup> La neuropatía diabética periférica es la complicación más frecuente de la diabetes y la causa principal de polineuropatía en el mundo occidental. <sup>146</sup> En la diabetes -el trastorno **metabólico** más común- la actividad contráctil del detrusor mediada por NE se ve alterada, probablemente como consecuencia de una disminución en el número de receptores. <sup>147</sup> La evaluación urodinámica del diabético frecuentemente revela alteraciones sensitivas cuya

importancia puede ser mayor que la de los trastornos motores. La etiología de la neuropatía diabética periférica no está claramente determinada. Una de las teorías más recientes<sup>148</sup> apunta la posibilidad de que un factor trófico presente en las neuronas que inervan directamente la vejiga sea el responsable de las alteraciones vesicales y rectales que se detectan en animales diabéticos inducidos. A efectos del funcionalismo vesicouretral, el impacto de los **tumores** del SNC y del SNP no difiere sustancialmente del que determinan los traumatismos.

Con independencia del agente etiológico -alteraciones congénitas, traumáticas, degenerativas, metabólicas o tumorales- las lesiones neurológicas del tracto urinario inferior pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: lesiones de **motoneurona superior** (supranucleares) y lesiones de **motoneurona inferior** (nucleares o infranucleares). Desde el punto de vista de la inervación autonómica, las lesiones de motoneurona superior que interesan los segmentos medulares D<sub>10</sub>-L<sub>2</sub> producen una descentralización simpática, esto es, una privación simpática (de mayor o menor intensidad) del tracto urinario inferior. De modo similar, el compromiso del centro sacro de la micción determina una afectación de las eferencias parasimpáticas. La afectación del nervio pudendo interno somático se puede seguir de una alteración en la función del componente aferente pélvico. El impacto de las lesiones supranucleares proximales al nivel medular D<sub>10</sub>, y las localizadas entre L<sub>2</sub> y S<sub>2</sub>, sobre la inervación autonómica, debería ser restringido. Tratándose el plexo pélvico de una estructura que contiene fibras simpáticas y parasimpáticas, su afectación debe dar lugar a grados variables de compromiso de la inervación autonómica. En cualquier caso, las lesiones pueden ser completas o incompletas. En las lesiones **completas** los mensajes no alcanzan el cerebro a través de los segmentos medulares S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> y S<sub>4</sub>, y el cerebro

es incapaz de enviar mensajes a las estructuras diana. El término **incompleta** implica que algún tipo de sensación alcanza el cerebro, y/o que el control volitivo (parcial o total) sobre el esfínter anal externo, existe.

## 7. EFECTO DE LAS LESIONES NEUROLÓGICAS SOBRE LA PRÓSTATA

De forma similar a la glándula humana, la próstata de la rata es innervada por los nervios hipogástricos y pélvicos a través de un único ganglio cuya ablación quirúrgica determina la denervación completa de la próstata. Producto de la deprivación nerviosa, las células pierden altura, al tiempo que aumenta el número de vacuolas que rodean al núcleo.<sup>129</sup> El peso de la próstata es inferior al de animales control, y el examen bajo MET revela una severa disminución en el número de microvilli y gránulos secretorios, sugiriendo que la función de la próstata no solo depende de la influencia hormonal sino también de la integridad del sistema nervioso.<sup>130</sup> En una reciente experiencia,<sup>149</sup> 32 pacientes con HBP fueron sometidos al bloqueo de los nervios sacros (S<sub>3-5</sub>). Algunos síntomas, en particular los *irritativos* (SA), desaparecieron en el primer control (a los 15 días del tratamiento). A lo largo del período de seguimiento (entre 3 y 18 meses), los síntomas mejoraron de modo progresivo, aunque las manifestaciones debidas al componente *obstructivo* (SM) persistieron durante más de un mes en algunos casos.

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son todavía poco conocidas. El papel del sistema nervioso -si es que tiene alguno- en el desarrollo de procesos como la prostatitis o la HBP (CPB) está por probar.



Pese a la marcada importancia clínica de la próstata, la información referente a sus funciones fisiológicas es limitada, y los estudios sobre el papel de su inervación son escasos.

A la hora de analizar los motivos por los cuales una lesión neurológica nuclear ( $S_2$ - $S_4$ ) aborta la tendencia al desarrollo de HBP, habría que considerar, entre otros, el estatus neurológico del feto y del neonato: en la próstata fetal raramente se hallan neuronas colinérgicas,<sup>44</sup> y la función de las neuronas adrenérgicas -relativamente ausentes en el adulto- se limita a esa etapa y a los momentos más precoces de la vida.<sup>48</sup> En ese período, el varón se comporta como una suerte de *enfermo* neurológico. Dada la inmadurez de su SNC, sus micciones se producen de modo reflejo, de modo similar a lo que sucede en algunas lesiones del sistema nervioso. Quizá en la progresiva inversión de la *polaridad* nerviosa de la próstata fetal -escasas neuronas parasimpáticas y numerosas células nerviosas simpáticas- que acontece a lo largo de la vida, resida la explicación para el desarrollo de HBP en el adulto.



La innervación prostática influye de modo sustancial en la dinámica del tracto urinario inferior. Además, existen evidencias experimentales de su participación en el mantenimiento de la estructura de la próstata murina. Es probable que esa innervación -autonómica, esencialmente- también participe en el mantenimiento de la integridad estructural de la próstata humana, y module, de modo no bien precisado todavía, su crecimiento

En relación con esta hipótesis, este trabajo pretende:

1. Establecer los **patrones estructurales** de la próstata de **pacientes con lesiones neurológicas** del tracto urinario inferior.
2. Valorar la **actividad adrenérgica y colinérgica** en las próstatas de **pacientes con lesiones neurológicas** del tracto urinario inferior.
3. Verificar los **patrones estructurales** de la próstata de **pacientes sin lesiones neurológicas** del tracto urinario inferior.
4. Comprobar la **actividad adrenérgica y colinérgica** en las próstatas de **pacientes sin lesiones neurológicas** del tracto urinario inferior.
5. Estudiar las **características estructurales y funcionales de la próstata de pacientes con y sin signos histológicos de HBP**, con independencia de su estatus neurológico.



## 1. SUJETOS DE ESTUDIO (material)

Originalmente, 104 pacientes consecutivos pasaron a formar parte del estudio. Diversos problemas metodológicos (fundamentalmente, artefactos en el proceso de fijación de las muestras para análisis estructural) hicieron inviable el procesamiento de veinte especímenes. Finalmente, el estudio tuvo lugar en 84 pacientes. El grupo a estudio lo integraron 41 varones de edad igual o superior a 45 años con **disfunciones vesicouretrales secundarias a lesiones neurológicas de diversa naturaleza** (tabla 1).

<b>LESION NEUROLOGICA</b>	<b>n</b>
Accidente cerebrovascular agudo	13
Enfermedad de Parkinson	3
Diabetes mellitus	10
Lesión medular traumática supranuclear	4
Lesión medular isquémica supranuclear	1
Lesión medular traumática nuclear (S <sub>2</sub> -S <sub>4</sub> )	4
Hernia discal	4
Lesión nerviosa tras cirugía pélvica	2
Total	41

Tabla 1: Tipo de lesión neurológica de los 41 sujetos que integraron el grupo a estudio

El grupo control se conformó a partir de 43 varones de edad similar, **sin antecedentes de lesión neurológica**, sintomáticos (*prostáticos*) y asintomáticos (sin síntomas de *prostatismo*), intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Getafe. La práctica totalidad del grupo control quedó integrado por sujetos sometidos RTUP o a resección transuretral (RTU) por tumores vesicales no infiltrantes.

#### 1.1 CRITERIOS DE INCLUSION

1. Edad igual o superior a 45 años.
2. Antecedentes de lesión neurológica traumática, degenerativa, yatrógena, congénita, vascular, tumoral o de origen desconocido, y disfunción vesicouretral (dificultad para el inicio, entrecortamiento, goteo postmiccional, urgencia, polaquiuria, disuria, sensación de micción incompleta, retención aguda urinaria o incontinencia).

#### 1.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Edad inferior a 45 años.
2. Antecedentes de endocarditis bacteriana o portadores de prótesis valvulares biológicas con orina no estéril en el momento del estudio urodinámico o la cistografía.

#### 2. PLAN DE TRABAJO (método)

##### 2.1. FASE CLINICA

###### 2.1.1. *Anamnesis*

Se recogieron los principales datos demográficos (edad en el momento del presente estudio) y el tiempo de evolución de la lesión.

Se registró la presencia de trastornos miccionales -dificultad para el inicio, entrecortamiento o goteo postmiccional, urgencia, polaquiuria, disuria, número de micciones diurnas y nocturnas-, uso de catéter vesical permanente, litiasis urinaria, infecciones del tracto urinario y trastornos en la esfera sexual

-impotencia y/o aneyaculación-.

Se especificó el tipo de micción -espontánea o mediante las maniobras de Credé o Valsalva-.

Tras la anamnesis, los pacientes fueron incluidos en uno de los siguientes grandes grupos: el grupo **control asintomático** -constituido por pacientes con tumores de vejiga, esencialmente-, el grupo **control sintomático** -pacientes con HBP intervenidos por ese motivo-, el grupo **neurológico asintomático** -integrado por sujetos con trastornos neurológicos de diversa índole e intervenidos por motivos diferentes de HBP-, y el grupo **neurológico sintomático** -formado por pacientes con lesiones neurológicas de diferente naturaleza e intervenidos por disfunciones vesicouretrales (esencialmente, por *prostatismo*)-. Además, en los cuatro grupos mencionados se establecieron dos grupos etarios bien definidos: jóvenes (de 45 a 65 años), y de edad avanzada (mayores de 65 años).

#### 2.1.2. Examen físico

Se focalizó en el tracto urinario inferior. Se procedió a las siguientes



exploraciones:

2.1.2.1. **Tacto rectal:** valoración del volumen (0, I, II, III o IV), consistencia y sensibilidad prostáticas

2.1.2.2. **Exploración neurológica:**

- \* Reflejo bulbocavernoso: valoración de la contracción del esfínter anal tras presión del glande
- \* Sensibilidad peneana y perineal
- \* Tono anal y control voluntario del esfínter anal

2.1.3. **Pruebas complementarias**

2.1.3.1. **Cultivo de orina:**

En la primera visita.

Caso de resultar estéril, se procedió a completar el estudio urodinámico sin profilaxis antibiótica.

En presencia de bacteriuria, se realizó profilaxis antibiótica según

antibiograma, desde 48 horas antes de la manipulación uretral hasta 48 horas después.

En pacientes con antecedentes de endocarditis bacteriana o portadores de prótesis valvulares biológicas, se realizó profilaxis con ampicilina (2 gr I.V.) + gentamicina (1,5 mg/kg I.V.) treinta minutos antes del procedimiento, seguida de 1,5 gr de amoxicilina v.o. 6 horas más tarde.

#### 2.1.3.2. PSA

Tratándose el PSA de una sustancia producida exclusivamente por el epitelio prostático, y constituyendo ese epitelio uno de los objetos de este trabajo, pareció adecuado determinar los niveles séricos de PSA como medio de obtener un parámetro objetivo de la actividad epitelial.

#### 2.1.3.3. Estudio urodinámico:

Se llevó a cabo como medio de determinar objetivamente el estatus neurológico de cada paciente. Tuvo lugar únicamente en los pacientes problema y en aquellos sujetos pertenecientes al grupo control sintomático en los que la anamnesis, la exploración física y la ECO y/o la cistografía no aclararon

plenamente el origen de la sintomatología.

#### 2.1.3.3.1 **Flujometría libre:**

Micción libre en bipedestación en flujómetro de disco DANTEC 2000\*.

Cuando la bipedestación no fue posible, las micciones se llevaron a cabo en sedestación.

No se estableció limitación alguna para que los pacientes recurrieran determinadas maniobras (cambios posturales, *tapping*, Credé, Valsalva...) de apoyo a su micción, siempre que formaran parte de su patrón miccional habitual. En la medida de las limitaciones físicas del gabinete de urodinámica, se ofreció la mayor intimidad posible.

Mediante el nomograma de Siroky se estableció en 0, 1, 2 o tres el número de desviaciones estándar de los  $Q_{\max}$  y  $Q_{\text{med}}$  registrados con respecto a las medias teóricas para el volumen miccionado.

Finalizada la micción, los pacientes pasaron a la posición de decúbito supino sobre una camilla ligera. Previo cateterismo vesical estéril con sondas de doble canal (diámetro 10-12 ch), se midió el volumen de orina residual.

#### 2.1.3.3.2. CMM y test PF:

Por medio de la CMM se exploró en componente eferente parasimpático de la micción (el llenado vesical, en definitiva). En la presente experiencia, el test PF permitió una aproximación al vaciado vesical (fundamentalmente, para establecer el diagnóstico diferencial entre obstrucción infravesical e insuficiencia de capacidad de contracción del detrusor. Todos los estudios se llevaron a cabo mediante una unidad urodinámica equipada con cinco canales UISS 5000 COMPUDYN®. En decúbito supino se procedió al llenado vesical con suero salino (CINa al 0,9%) mediante bomba peristáltica Harvard® a un ritmo de 50 ml/min. Los pacientes fueron instruidos para no inhibirse en caso de presentar una contracción vesical involuntaria. En esos casos, se repitió el estudio en sedestación sobre el bastidor del flujómetro, de modo que en el momento del inicio de la contracción vesical fuera posible registrar el flujo miccional. Se anotaron el volumen al que se produjo la **primera sensación de** distensión vesical y la **capacidad vesical máxima** (volumen al cual el paciente exigió orinar). La **presión del detrusor al llenado** -presión inmediatamente antes de la primera contracción voluntaria o involuntaria del detrusor- fue considerada sinónimo de la acomodación vesical (normal cuando inferior a 30 cm de H<sub>2</sub>O). Alcanzada la capacidad vesical máxima, se invitó a los pacientes a toser como medio de aumentar la presión intravesical y generar una

contracción del detrusor y/o vencer la presión uretral, circunstancias ambas que no deben producirse en el sujeto sano.

Completada la CMM, tuvo lugar el test PF. Se llevó a cabo en bipedestación (o en sedestación, cuando fue necesario). Una vez más, no se establecieron limitaciones para que los pacientes recurrieran a las maniobras de apoyo a la micción que estimaran necesarias, siempre que formaran parte de su patrón miccional.

Finalmente, se registró el volumen de orina residual tras el test PF.

#### 2.1.3.3.3 ELECTROMIOGRAFIA (EMG)

En los pacientes con lesiones neurológicas conocidas, y como medio de establecer la sinergia o disinergia vesicoesfinteriana durante el llenado vesical y en el curso de la micción, se registró continuamente la actividad EMG del esfínter anal por medio de electrodos de contacto (diábolo intrarrectal o parches adhesivos perianales).

#### 2.1.3.4. Cistografía:

La cistografía forma parte de los estudio de imagen que deberían estar disponibles para llevar a cabo estudio urodinámicos con fiabilidad.<sup>132</sup> En este

estudio, se utilizó, esencialmente, para determinar el estado del cuello vesical en reposo: en ausencia de antecedentes de cirugía sobre el cuello vesical o prostatitis de repetición que pudieran haber destruido total o parcialmente el tejido prostático, la identificación de un cuello vesical abierto fuera del momento de la micción se hizo sinónimo de lesión del componente simpático o adrenérgico de la micción. Todos los estudios comenzaron con una radiografía **simple de abdomen** (RSA) en bipedestación y con proyección posteroanterior (PA), sustituida en ocasiones por una RSA PA en decúbito supino. Inmediatamente después, se realizó una radiografía a **máxima capacidad**, entendiendo como tal la que se realiza cuando el paciente afirma que, sin ningún género de dudas, orinaría en condiciones fisiológicas, o cuando comienza a apreciarse un enlentecimiento en la velocidad de entrada del medio de contraste (goteo por gravedad) o dificultad para la infusión del mismo (infusión manual).

Acto seguido, se obtuvo una radiografía PA durante la maniobra de **Valsalva**.

Las radiografías **permicciones** se llevaron a cabo en sedestación oblicua o lateral (ocasionalmente, en decúbito oblicuo o lateral) y bajo control fluoroscópico.

Completado el estudio, se evaluó el residuo **postmiccional** en

bipedestación PA (sustituida ocasionalmente por decúbito supino PA).

#### **2.1.3.5. Ecografía**

##### **2.1.3.5.1. Ecografía abdominal**

Los registros se obtuvieron por medio de un ecógrafo SIEMENS SONOLINE SI-450\* equipado con un transductor de 5.0 MHz. Las exploraciones se llevaron a término como medio de determinar el grado de afectación morfológica del tracto urinario superior. Tuvieron lugar en decúbito supino, prestando particular atención a la morfología de ambos riñones (despistaje de uropatía obstructiva y litiasis renal).

##### **2.1.3.5.2. Ecografía transrectal**

En esencia, permitió establecer las principales dimensiones prostáticas. Adicionalmente, proporcionó una excelente aproximación al cuello vesical en reposo, lo que permitió un diagnóstico de confirmación de la situación del cuello vesical en aquellos pacientes sometidos a CUMS, y la exploración del cuello vesical en los pacientes que no fueron objeto de CUMS. Para la ecografía transrectal se empleó un ecógrafo SIEMENS SONOLINE SI-450\*

equipado con un transductor biplanar de 7.5 MHz. Los estudios se desarrollaron en decúbito lateral izquierdo. Se exploró el cuello vesical en el plano axial (abierto o cerrado en reposo) y la próstata (planos axial y sagital). Fueron determinados los máximos diámetros axial, coronal y sagital, y el volumen prostático (en cc).

#### 2.1.4 Clasificación clínica de los pacientes objeto de análisis

Tras la exploración física, la cistografía, la ecografía y el estudio urodinámico (únicamente en **pacientes neurológicos** y en sujetos pertenecientes al grupo **control sintomático** en los que la anamnesis, la exploración física y la ECO y/o cistografía no aclararon plenamente el origen de la sintomatología), los pacientes fueron encuadrados en uno de los siguientes grandes grupos sindrómicos neurológicos: con independencia del nivel de la lesión ( $S_2$ - $S_4$ , plexo pélvico o plexo prostático), cualquier paciente con afectación parasimpática fue considerado **LESIONADO POR AFECTACION DEL COMPONENTE PARASIMPATICO DE LA INERVACION VESICOURETRAL**. La presencia de un cuello vesical abierto en la CUMS y/o en la ECO transrectal (ver 2.1.3.4. Cistografía y 2.1.3.5.2. Ecografía transrectal) fue considerada sinónimo de **LESION DEL COMPONENTE SIMPÁTICO DE LA**



INERVACION VESICouretral. En ausencia de esos hallazgos, y en presencia de antecedentes clínicos que lo sugirieran, se consideró a los pacientes como LESIONADOS POR AFECTACION DE LOS CENTROS SUPERIORES a la médula lumbar (médula dorsal, cervical y/o encéfalo). Finalmente, en ausencia de hallazgos clínicos o de antecedentes, se consideró a los pacientes como LIBRES DE ALTERACIONES NEUROLOGICAS MANIFIESTAS.

#### **2.1.5 Obtención de tejido para estudio estructural e inmunohistoquímico (IHQ)**

Los fragmentos tisulares para estudio fueron obtenidos tras RTUP, adenomectomía a cielo abierto, RTU de tumores vesicales o esfinterotomía externa por disinergia detrusor-esfínter. Se tomaron 2 fragmentos de aproximadamente 1 cm x 0,4-0,6 cm. El fragmento destinado a estudio estructural fue tallado hasta conseguir pequeños bloques de 1 mm x 1 mm x 1 mm que se sumergieron inmediatamente en glutaraldehído al 25% diluido en suero fisiológico hasta alcanzar una concentración del 2,5-3% (0,25 cc de glutaraldehído al 25% + 2 cc de suero fisiológico) por espacio de 4 horas a 4°C. Transcurrido ese período de tiempo, las muestras fueron lavadas con suero fisiológico (ClNa al 0,9%) y conservadas a 4°C (ver más adelante, 2.2

ESTUDIO ESTRUCTURAL E IHQ).

Inicialmente, el tejido destinado al estudio IHQ fue ultracongelado a 70°C bajo cero en nitrógeno líquido en un recipiente GT2\* (Air Liquide™). Dados los problemas logísticos que entrañó el manejo de los bloques congelados, se optó por llevar a cabo la fijación en paraformaldehído al 4% y conservarlos a temperatura ambiente (ver más adelante, 2.2 ESTUDIO ESTRUCTURAL E IHQ).

## 2.2 ESTUDIO ESTRUCTURAL E IHQ

### 2.2.1. Estudio estructural

#### 2.2.1.1. Microscopía óptica

Tuvo lugar a partir de las secciones "gruesas" ( $2\mu$  de espesor) teñidas con azul de metileno, que se utilizaron en la prelocalización de estructuras en microscopía electrónica (ver más adelante, **Microscopía Electrónica de Transmisión**). El proceso de tinción solo precisó de la adición de una gota de azul de metileno sobre cada sección histológica (4-5 en cada portaobjetos). Tras desecación a lo largo de toda la noche, las preparaciones fueron recubiertas con

un cubreobjetos estándar, quedando listas para su examen.

Mediante un fotomicroscopio de campo claro Reichert Diastar, y a bajos aumentos (magnificación final, 40x), se procedió a una primera aproximación. Con aumentos progresivos (hasta una magnificación final de 400x) se exploró la presencia de acinis, ductus, células basales y vasos prostáticos. En esta fase del estudio, se estableció la **presencia de rasgos histológicos de HBP**, en base al aspecto del epitelio prostático -que puede oscilar entre una única capa plana y un epitelio columnar, incluso en el seno de la misma glándula (polarización funcional)-.<sup>122</sup> En la HBP, el citoplasma de las células epiteliales es claro y los núcleos regulares y de localización central. No es infrecuente la presencia de infiltrados linfocitarios.

Acto seguido, se determinó el **índice de vascularización prostática** (IVP). Para ello se evaluaron dos preparaciones histológicas de cada especimen. Esta fase del análisis se llevó a cabo en 20 campos de gran aumento (magnificación final, 400x) en cada preparación, contando el número de vasos incluidos por completo en cada campo, comenzando en un punto seleccionado al azar y procediendo linealmente a lo largo de la preparación según la metodología habitual en morfometría.<sup>150</sup> El resultado final fue el sumatorio de los 40 campos estudiados  $-625.000\mu^2-$  (fig.3 y 4).

Finalmente, se estableció la **relación epitelio- estromal**. Mediante un

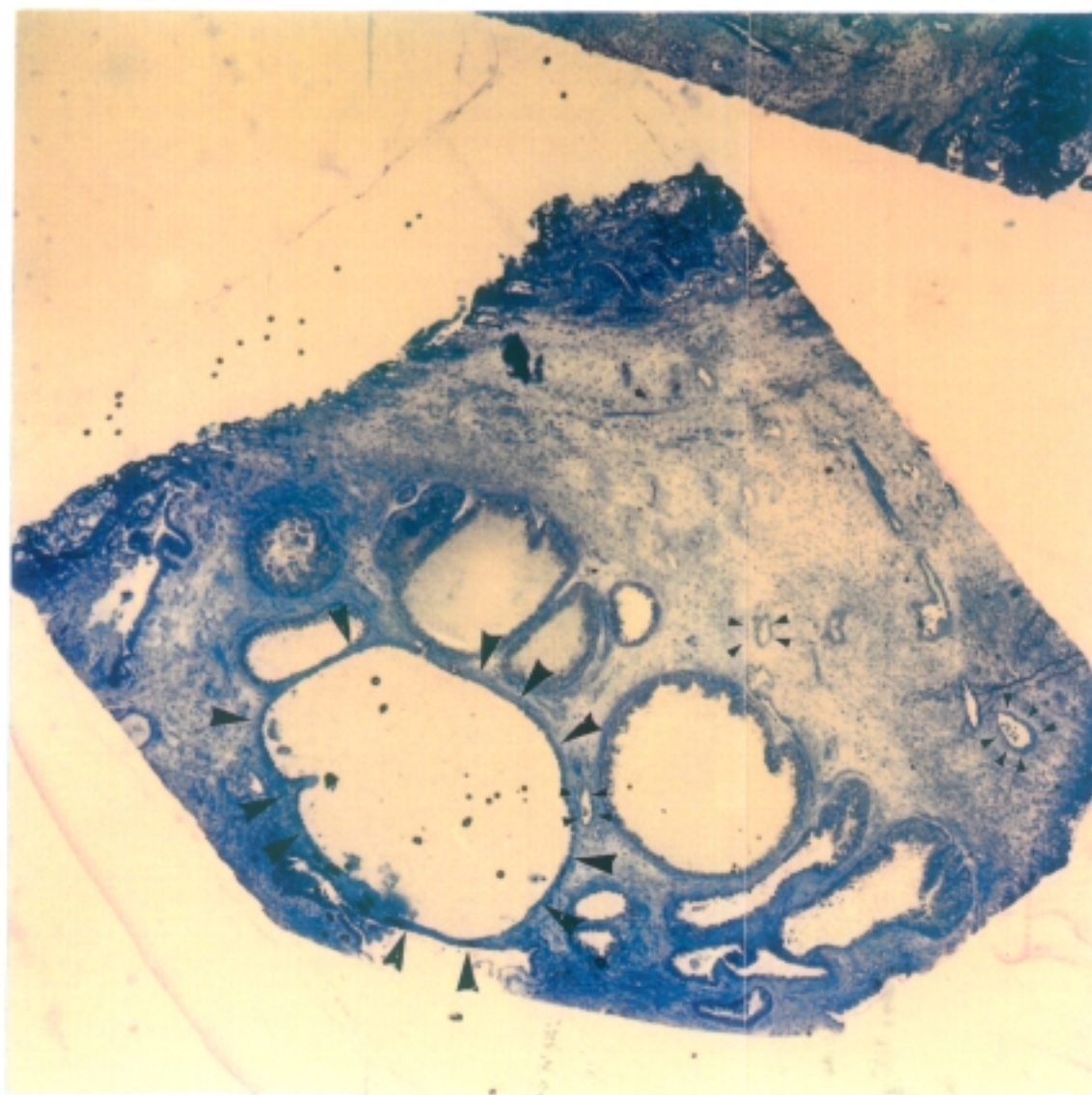


Figura 3. 40x. Microscopía óptica tras tinción con azul de metileno. Identificación de los vasos prostáticos. Las puntas de flecha pequeñas señalan dos vasos de mediano gran calibre. La pared monocelular y su contenido (elementos formes) facilitan su identificación. Las puntas de flecha grandes rodean una glándula dilatada revestida por una única hilera de células epiteliales. El tono amarillento de fondo corresponde al artefacto creado por la dominante amarilla de la luz artificial.



Figura 4. 400x. Examen de un fragmento de próstata bajo microscopía óptica (tinción con azul de metileno). Determinación del IVP. La línea continua y las puntas de flecha dibujan el sentido de exploración de la preparación. Esta fase del análisis se llevó a cabo en 20 campos de gran aumento (magnificación final, 400x) en cada preparación, contando el número de vasos incluidos por completo en cada campo. El resultado final fue el sumatorio de los 40 campos estudiados. En el caso que se muestra fueron precisas 6 fotografías para abarcar toda la preparación. Producto del paso del tiempo, la preparación comienza a perder su tinción.



sistema de cámara Photostar y un fotomicroscopio Reichert Diastar (Cambridge Instruments Inc.) se procedió a fotografiar tantos campos de bajo aumento (magnificación final, 100x) como fue necesario para explorar la totalidad de los especímenes, repitiendo la operación en las dos muestras disponibles de cada caso (fig.5). Por medio de un analizador de imagen semiautomático electroinductivo (resolución de 0,1 mm y velocidad de digitalización de 100 pares coordinados por segundo, Videoplan Morphometric Workstation, Kontron Bildanalyse GmbH, West Germany) se estableció la superficie (en unidades de área arbitrarias) ocupada por el estroma y el epitelio. De la relación entre superficie estromal y superficie epitelial, se obtuvo la relación -o ratio- epitelio-estromal.

#### 2.2.1.2 Microscopía electrónica de transmisión (MET)

Las piezas fijadas en glutaraldehído pasaron a tetróxido de osmio al 2%, permaneciendo en ese fijador durante 90 minutos. Durante la postfijación, el tejido fue deshidratado en soluciones de concentraciones crecientes de acetona, y posteriormente incluido en EPON. De los bloques de EPON se obtuvieron inicialmente secciones de  $2\mu$  de espesor que se tiñeron con azul de metileno.

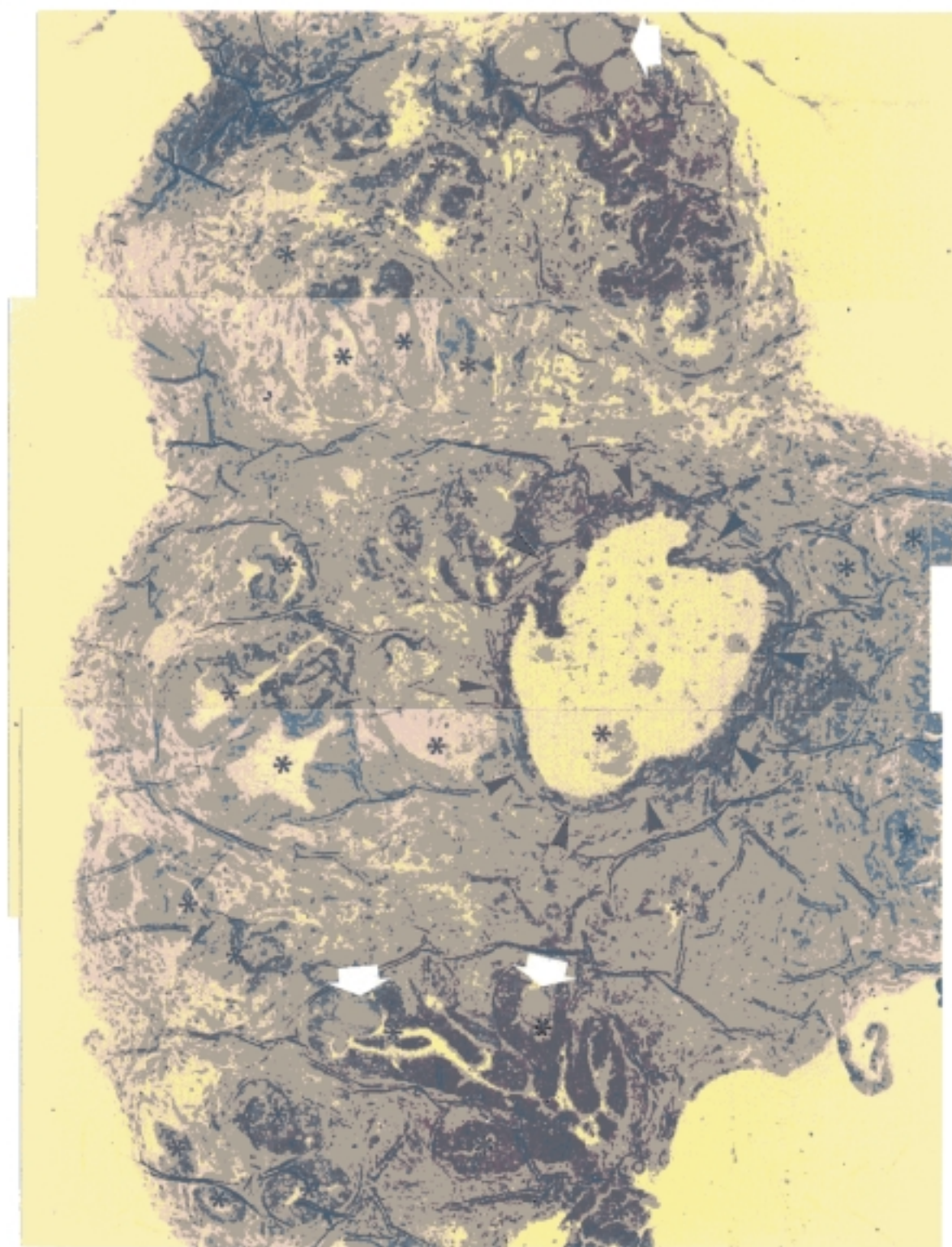


Figura 5. 100x. Examen de un fragmento de próstata bajo microscopía óptica (tinción con azul de metileno). Determinación del índice epitelio-estromal. Mediante un sistema de cámara Photostar y un fotomicroscopio se procedió a fotografiar tantos campos como fue necesario para explorar la totalidad de los especímenes. En el espécimen de la figura, fueron necesarias tres fotografías para cubrir la totalidad de la pieza. Acto seguido, y por medio de un analizador de imagen semiautomático se estableció la superficie ocupada por el epitelio y las luces glandulares (señalados por asteriscos blancos en la figura) y el estroma (el tejido restante). De la relación entre superficie estromal y superficie epitelial+superficie luminal, se obtuvo la relación epitelio-estromal. Las flechas blancas señalan algunas concreciones intraluminales



Esas secciones (cortes *semifinos*) permitieron prelocalizar las estructuras a estudio (glándulas). Una vez seleccionadas las áreas de epitelio glándular en la preparación, y confirmada la ausencia de artefactos de fijación, se procedió al retallado del bloque y a la sección *ultrafina* (75 Å) con un ultramicrotomo Reichert\*. Las secciones ultrafinas fueron recogidas en rejillas de cobre con una membrana *formvar* como soporte. Una vez teñidas con citrato de plomo, las preparaciones fueron examinadas en un microscopio electrónico de transmisión Zeiss 902\*.

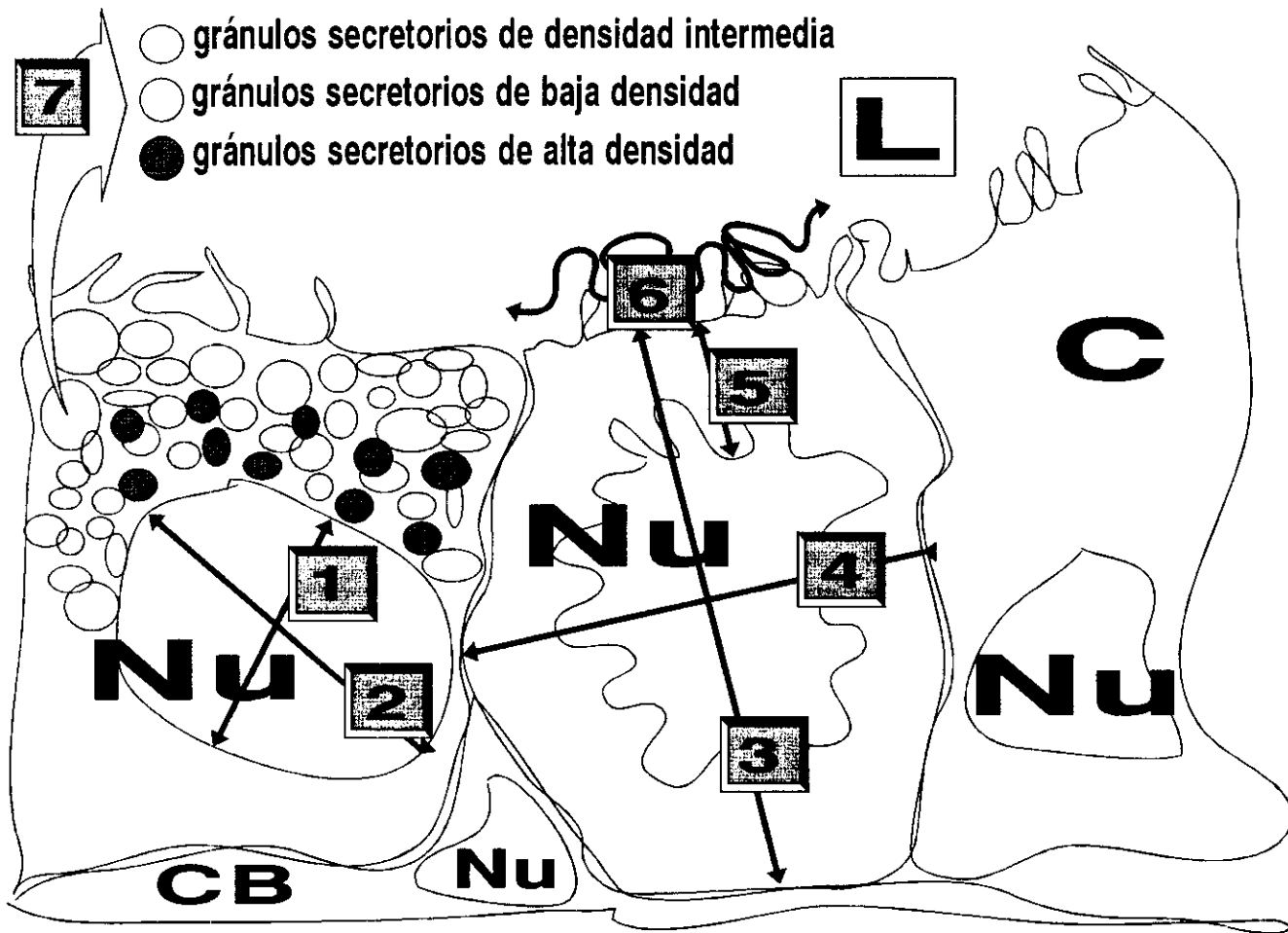
Se fotografiaron a 4.440 (o 3.000x, cuando las dimensiones de las células excedieron el campo proporcionado por 4.400x) y 12.000 aumentos, cinco células escogidas al azar en cada pieza. Mediante un analizador de imagen semiautomático (Videoplan Morphometric Workstation, Kontron Bildanalyse GmbH, West Germany) se midieron los **diámetros mínimo y máximo**, y la **superficie de cada una de las cinco células y de sus núcleos**. Asimismo, se midió la **distancia máxima desde la membrana nuclear hasta el polo luminal** de cada célula (distancia núcleo-luminal), y la **longitud del polo luminal** de cada célula (longitud de la membrana polar luminal). Finalmente, se midieron los **diámetros mínimo y máximo**, y la **superficie de todos los gránulos secretores apicales** (situados por encima de una línea tangente al polo superior del núcleo). Del sumatorio de las áreas de los gránulos se obtuvo el área total

ocupada por secreción, y de su relación con el área celular se obtuvo un parámetro semiobjetivo para estimar la actividad secretora celular (**relación secretogranular**). La figura 6 esquematiza una célula epitelial tipo y representa cada una de las dimensiones analizadas.

En las fotografías a 12.000x se contabilizó el **número y longitud de los microvillis presentes en cada 5 $\mu$  de superficie celular**. Teniendo presente que los estudios con MET tienen lugar en secciones, y la disposición tridimensional de los microvillis, muchos habrán resultado seccionados, por lo que el autor asume que la longitud real de los microvillis es superior a la estimada en este análisis (fig. 7).

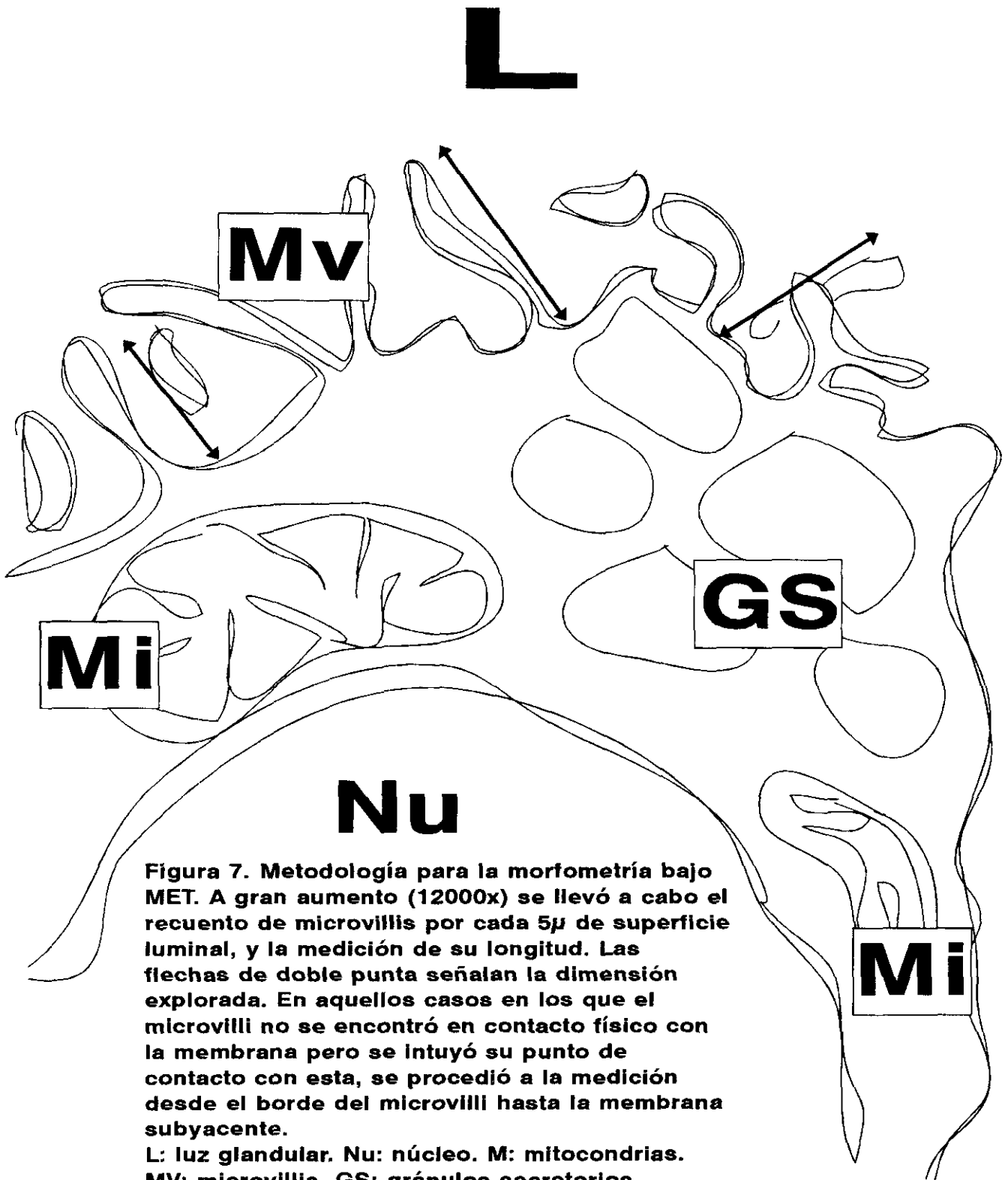
#### 2.2.2. Análisis IHQ

Teniendo presente que el VIP se halla presente en los nervios colinérgicos<sup>62</sup> y el NPY puede aparecer en las terminaciones adrenérgicas,<sup>62,63</sup> el autor asumió que la presencia de VIP y NPY se asocia con la de AcH y NE, respectivamente. Así, la determinación semicuantitativa de esos péptidos debe proporcionar una aproximación al funcionalismo autonómico de la próstata. El presente estudio IHQ incluyó la tinción para VIP y NPY por medio del método



**Figura 6. Metodología para la morfometría bajo MET. Se midieron los diámetros nucleares máximo (1) y mínimo (2), y los diámetro celulares máximo (3) y mínimo (4) de 5 células epiteliales. Acto seguido, se determinó la distancia entre la membrana nuclear y la membrana polar luminal (5), y la longitud de la membrana polar luminal (6). De modo similar, se determinaron las principales dimensiones de los gránulos secretorios (7).**

L: luz glandular  
 C: citoplasma  
 Nu: núcleo  
 CB: célula basal



**Figura 7. Metodología para la morfometría bajo MET. A gran aumento (12000x) se llevó a cabo el recuento de microvillis por cada  $5\mu$  de superficie luminal, y la medición de su longitud. Las flechas de doble punta señalan la dimensión explorada. En aquellos casos en los que el microvilli no se encontró en contacto físico con la membrana pero se intuyó su punto de contacto con esta, se procedió a la medición desde el borde del microvilli hasta la membrana subyacente.**

**L: luz glandular. Nu: núcleo. M: mitocondrias. MV: microvillis. GS: gránulos secretorios**

enzimático de la peroxidasa-antiperoxidasa.<sup>151</sup> Para ello, y completado el proceso de fijación en paraformaldehído, las piezas fueron deshidratadas en alcohol etílico y tolueno, e incluidas en parafina. Las secciones (de un espesor de 3  $\mu$ ) se realizaron con un microtomo manual Reichert\*.

El proceso de deparafinado e hidratación se llevó a cabo mediante inmersión de los bloques en xileno (30 minutos), etanol absoluto (5-10 minutos), etanol 96° (5-10 minutos), agua destilada (3 lavados) y suero salino tamponado con fosfato (phosphate-buffered saline, PBS).

Para el bloqueo de la actividad endógena de la peroxidasa (presente en eritrocitos, células cebadas y eosinófilos, entre otros), las muestras se trataron con diaminobenzidina (DAB) [1 ml de DAB (5  $\mu$ g/ml) + 9 ml de medio Tris-HCl + III gotas de una mezcla de XXVII gotas de agua destilada y III gotas de agua oxigenada].

Para prevenir inmunorreacciones inespecíficas, se utilizó suero de cabra (Dakopatts\*) a dilución 1:30. Las diluciones tuvieron lugar en PBS con 0,1 % de albúmina sérica bovina (BSA, Sigma\*). A continuación, las secciones se trataron con un antisuero heterólogo policlonal de conejo -antisuero primario- frente al VIP porcino (Biømeda N051<sup>TM</sup>, Biømeda corp, Foster City, California, USA) sin reacción cruzada con otros péptidos (según comunica el fabricante) a dilución 1:400, y frente al NPY porcino (Rabbit anti-neuropeptide

tyrosine (NPY) polyclonal antiserum, 12-91/AB1915, Chemicon International Inc., 28835, Single Oak Drive, Temula, California, USA) a dilución 1:250. Como segundo antisuero se empleó suero porcino anti-inmunoglobulina de conejo (Dakopatts®) a dilución 1:20. La incubación de las preparaciones VIP tuvo lugar en estufa húmeda a 4°C durante 24 horas. La incubación para la determinación de NPY se realizó a temperatura ambiente durante el mismo período de tiempo. El empleo de un horno de microondas para mejorar la calidad de las determinaciones no dio el resultado esperado.

La especificidad y sensibilidad de los antisueros anti-VIP y anti-NPY se determinaron usando como controles positivos secciones en las que se omitió el antisuero primario o bien se sustituyó por suero no inmune de conejo a dilución 1:500. Otras secciones fueron incubadas con antisuero anti-VIP y anti-NPY adsorbido durante 24 horas con distintas concentraciones de VIP y NPY para hallar la concentración ideal.

Mediante un fotomicroscopio de campo claro Reichert Diastar se investigó la **presencia de fibras nerviosas en las fibras musculares intersticiales** dispuestas alrededor de los alveolos glandulares, y la **distribución de fibras nerviosas VIP y NPY inmunorreactivas (IR) entre las células secretoras alveolares** (fig.8). La inmunorreactividad (IR) fue reconocida al formar las fibras nerviosas pelotones ganglionares de color pardo en las

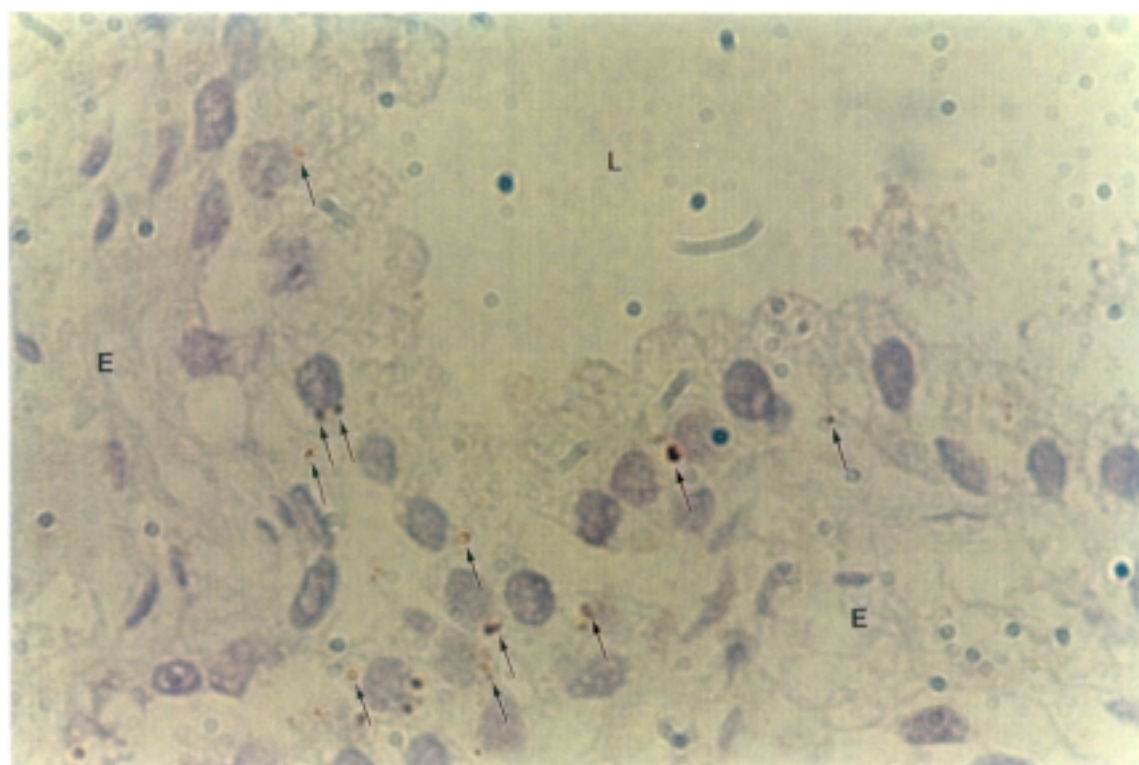


Figura 8. 400x. Examen IHQ de un fragmento de próstata. La inmunorreactividad aparece en forma de acúmulos rojizo-parduzcos amorfos dispuestos entre las células epiteliales (flechas finas). Las puntas de flecha negras señalan células epiteliales prostáticas. La densidad de la inmunorreactividad fue considerada MODERADA.  
L: luz glandular. E: estroma.

inmediaciones de la glándulas. Las fibras IR dispuestas entre las células alveolares aparecieron como pequeños puntos de color oscuro, sobre el fondo claro del resto de la preparación. Este análisis tuvo lugar a gran aumento (magnificación final, 400x) utilizando una rejilla de 5x5. La exploración comenzó en un punto seleccionado al azar para proceder linealmente hasta analizar 50 campos. La superficie final estudiada en cada preparación fue de  $625.000\mu^2$  (1250 cuadros de  $500\mu^2$  cada uno). La **densidad** de la IR fue clasificada por un único explorador (APB) como ausente, escasa (signos de IR en 1-150 cuadros), moderada (signos de IR en 151-300 cuadros), elevada (signos de IR en 301-500 cuadros) o muy elevada (signos de IR en más de 500 cuadros).

### 3. PROCESO ESTADISTICO

#### 3.1. TAMAÑO MUESTRAL

Con carácter general,<sup>15</sup> el cálculo del tamaño muestral para contrastar hipótesis con variables continuas requiere conocer varios parámetros: el nivel de error tipo I -habitualmente, 0,05- y el nivel del error tipo II -habitualmente,



$\leq 0,20$ -, perfijados para el contraste, el valor de la varianza de la variable objeto de estudio, y el nivel de diferencia que se estima significativo. En el presente estudio, no fue posible obtener referencias previas sobre la varianza de las variables a analizar, por lo cual no resultó posible estimar apropiadamente el tamaño muestral. En estas circunstancias, una alternativa a considerar es llevar a cabo el contraste de la hipótesis con un error tipo I prefijado, y calcular el poder de contraste (1-error tipo II) como medio de detectar las diferencias postuladas;<sup>152</sup> en otras palabras, explorar la probabilidad de que, existiendo una diferencia significativa entre dos muestras, el experimento sea capaz de descubrirla.<sup>152,153</sup> En esta experiencia, se estimó como clínicamente aceptable un poder de contraste igual o superior al 80%.

En el capítulo de resultados, la tabla 34 lista los poderes de contraste de aquellas comparaciones de medias en las que las diferencias no alcanzaron significación estadística.

### 3.2. TRATAMIENTO DE LOS DATOS

#### 3.2.1 TRATAMIENTO GENERAL DE LOS RESULTADOS

Inmediatamente tuvo lugar el tratamiento general (descriptivo) de los resultados. Acto seguido, y particularizando en base al diagnóstico o estatus neurológico -referencia central en este estudio- se repitió el proceso descriptivo.

#### 3.2.2 TRATAMIENTO COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS

En bien de la objetividad, el tratamiento comparativo de los resultados se llevó a cabo **tras obtener el ESTATUS NEUROLÓGICO**: así, se compararon entre sí los resultados obtenidos en cada una de las 4 posibles categorías neurológicas definidas en este trabajo (ver 2.1.4 Clasificación clínica de los pacientes objeto de análisis). En el capítulo de resultados, este apartado será abordado como **DATOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS EN RELACION AL ESTATUS NEUROLOGICO**.

En segunda instancia, se analizaron los vínculos entre las diferentes variables continuas y discretas producto de este trabajo, y el **ESTATUS**

**NEUROLÓGICO GLOBAL** (el que se obtuvo tras colapsar las cuatro categorías neurológicas ya descritas en dos -normalidad o afectación neurológica de cualquier naturaleza-). En el capítulo de resultados, este apartado será abordado como **DATOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS EN RELACION AL ESTATUS NEUROLOGICO GLOBAL**.

En tercer lugar, se repitió el análisis en función del **DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO ELEMENTAL** (presencia o ausencia de HBP), respectivamente.

En cuarto lugar, y con independencia del diagnóstico clínico, estatus neurológico y del diagnóstico histológico elemental, se exploraron las relaciones entre:

- \* niveles de PSA y morfometría bajo MO, niveles de PSA y morfometría bajo MET, y niveles de PSA y densidad IR
- \* volumen prostático y densidad IR
- \* hallazgos tras morfometría bajo MO y densidad IR
- \* hallazgos tras morfometría bajo MET y densidad IR

La figura 9a representa gráficamente la metodología del estudio.

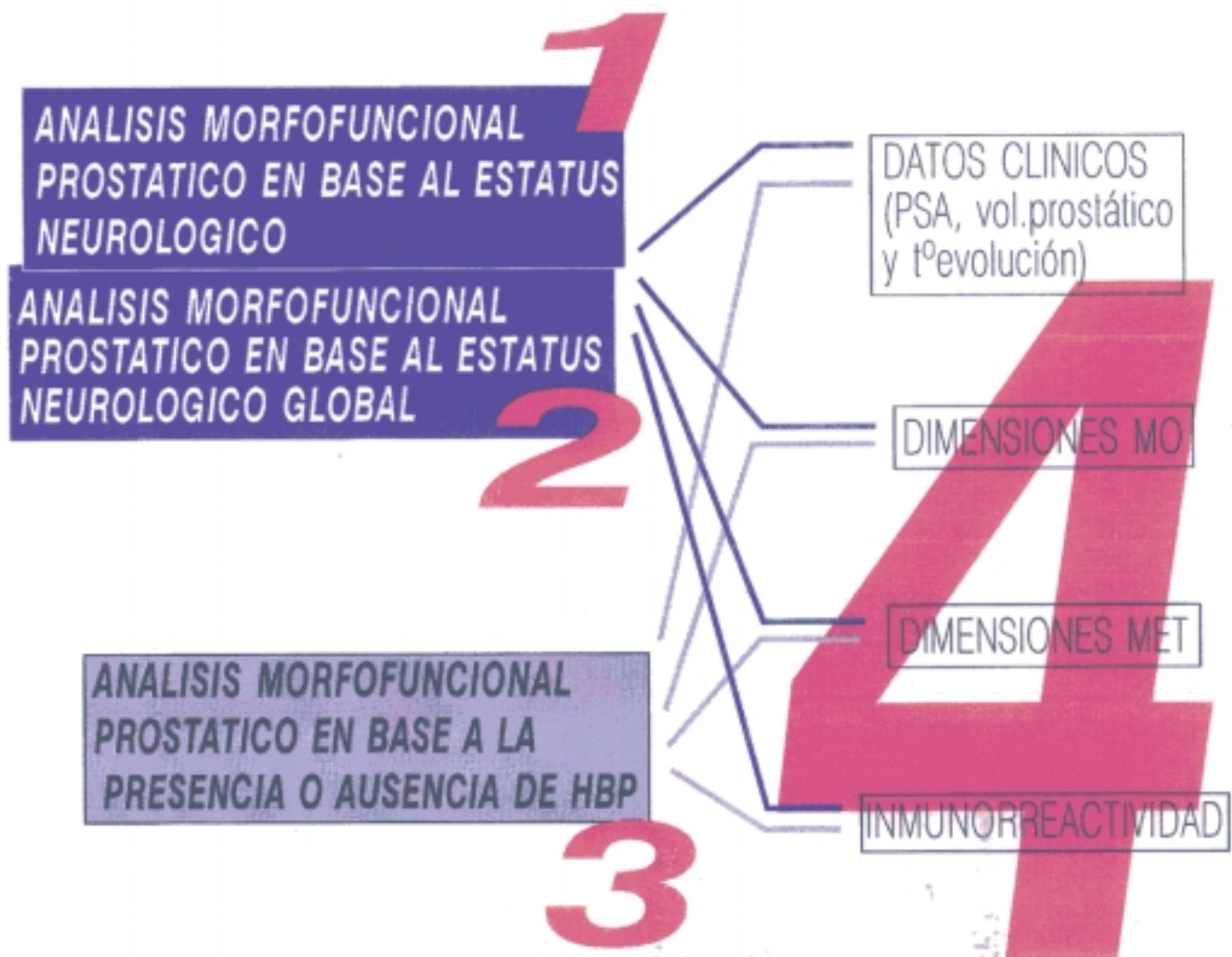


Figura 9a. Representación gráfica de la metodología. Sobre fondo azul y gris destacan los aspectos objeto del análisis central del estudio. A la derecha de la figura aparecen los instrumentos utilizados en el análisis. Las líneas azules y grises representan las relaciones exploradas. Quedan definidos 3 diferentes escenarios, representados por los números 1, 2 y 3. El número 4 pretende definir el 4º escenario del estudio, que se constituye a partir de relacionar los 4 instrumentos de análisis (datos clínicos, dimensiones MO, dimensiones MET e IR), con independencia del estatus neurológico y de la presencia o ausencia de HBP.

tº evolución: tiempo de evolución de las lesiones  
 dimensiones MO: IVP (índice de vascularización prostática) y relación epitelio estromal  
 dimensiones MET: dimensiones tras morfometría mediante microscopía electrónica de transmisión  
 IR: inmunorreactividad

#### 3.2.2.1 Particularidades del proceso estadístico

La figura 9b recoge los extremos del procesamiento estadístico de esta sección. El análisis de la **densidad de IR** en relación al **estatus neurológico** planteó algunos problemas metodológicos debidos a la atomización de los resultados producto de la distribución entre las 5 diferentes categorías de IR. Como alternativa subóptima a ese proceso, se colapsaron las 5 categorías de IR en dos (ausente y presente) con independencia de su densidad, y se enfrentaron con el estatus o diagnóstico neurológico.

	PSA	volumen prostático	histología elemental	dimensiones MO	dimensiones MET	tº evol.	IR
e.neurológico	ANOVA	ANOVA	<i>chi²</i>	ANOVA	ANOVA	ANOVA	<i>chi²</i>
e.neurológico global	<i>t Student</i>	<i>t Student</i>	<i>chi²</i>	<i>t Student</i>	<i>t Student</i>	<i>t Student</i>	<i>chi²</i>
histología elemental	<i>t Student</i>	<i>t Student</i>	—	<i>t Student</i>	<i>t Student</i>	<i>t Student</i>	<i>chi²</i>
dimensiones MO	<i>r.lineal</i>	<i>r.lineal</i>	<i>chi²</i>	—	<i>r.lineal</i>	<i>r.lineal</i>	ANOVA
dimensiones MET	<i>r.lineal</i>	<i>r.lineal</i>	<i>chi²</i>	<i>r.lineal</i>	—	<i>r.lineal</i>	ANOVA
IR	ANOVA	ANOVA	<i>chi²</i>	ANOVA	ANOVA	ANOVA	—
PSA	—	NA	<i>t Student</i>	<i>r.lineal</i>	<i>r.lineal</i>	<i>r.lineal</i>	ANOVA

**Figura 9b. Pruebas estadísticas empleadas en el análisis comparativo. Los tests que aparecen en la cuadrícula central (en cursiva) permitieron relacionar las variables que aparecen en la cuadrícula periférica (en rojo).**

**e.neurológico:** estatus neurológico

**e neurológico global:** estatus neurológico tras colapsar las 4 categorías en 2 (lesión neurológica o normalidad)

**histología elemental:** presencia o ausencia de signos de HBP

**dimensiones MO:** IVP (índice de vascularización prostático) y relación epitelio-estromal

**dimensiones MET:** dimensiones tras morfometría mediante microscopía electrónica

**tº evol.:** tiempo de evolución de la lesión

**IR:** inmunorreactividad

**t Student:** test de la t de Student para muestras no pareadas

**chi²:** test de la chi cuadrado

**ANOVA:** análisis de la varianza para un único factor

**r.lineal:** regresión lineal

**NA:** no analizado

### 3.2.3 FACTOR EDAD

Conocido el efecto de la edad en el desarrollo de la próstata y del adenoma de próstata,<sup>3</sup> y antes de proceder a la interpretación de los resultados, se llevó a cabo una prospección en torno al factor edad y su relación con los principales parámetros objeto de análisis. Si, como hubiera deseado el autor, las diferentes categorías clínicas y síndromes neurológicos se hubieran subdividido en grupos etarios representativos (por décadas, por ejemplo), se habría producido una atomización de los resultados incompatible con un análisis estadístico medianamente aceptable. En bien del tratamiento estadístico, se optó por agrupar a los enfermos en dos subgrupos etarios (edad igual o inferior a 65 años, y edad superior a 65 años) para, posteriormente, comparar los resultados en lo referente a **distribución por edad ( $\leq 65$  y  $> 65$  años) entre los 4 diferentes grupos clínicos** (control asintomático, control sintomático, neurológico asintomático y neurológico sintomático), niveles de **PSA sérico, volumen prostático ecográfico, IVP, relación epitelio-estromal, relación secretogranular** y densidad de la **IR**. Descartadas diferencias groseras entre ambos grupos etarios (ver más adelante, RESULTADOS), se procedió con el análisis general con independencia de la edad.

Todas las estimaciones se llevaron a cabo para un nivel de significación

estadística del 0,05. Por tanto, los intervalos de confianza (IC) que se ofrecen lo son para el 95% de las observaciones.

#### 4. ASPECTOS ETICOS

El proyecto no incluyó manipulaciones instrumentales o intervenciones quirúrgicas no justificadas por la patología de base de los pacientes.

No surgieron, por tanto, conflictos éticos en el desarrollo del proyecto. No obstante, y siguiendo la pauta habitual en el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Getafe, todos los pacientes fueron informados sobre la naturaleza de las exploraciones.





### 1. MICROSCOPIA OPTICA: DATOS DESCRIPTIVOS

Tras la tinción con azul de metileno, las secciones de tejido periuretral obtenido de la ZT prostática, permitieron identificar glándulas con grados variables de dilatación (fig.10a, b y c), algunas revestidas por un epitelio columnar típico, formando ocasionalmente pliegues papilares. En otros casos, las células adoptaron una disposición casi plana. Ciertas regiones glandulares exhibieron una tendencia a la formación de cavidades quísticas, ocasionalmente ocupadas por concreciones. La forma de los túbulos y alveolos glandulares varió notablemente en función del corte histológico. En ocasiones, la parte superior de un pliegue epitelial dio la impresión de ser un islote de células en plena luz de la glándula; evidentemente, se trató de un artefacto producido por el corte. Cuando el corte de un pliegue fue oblicuo, se identificaron grandes cantidades de núcleos en íntimo contacto, lo que proporcionó una falsa impresión de microcitosis. Los vasos fueron fácilmente identificables por contener elementos formes de la sangre, y por sus paredes tapizadas por células fusiformes. En las preparaciones de HE los nervios se tiñeron de modo muy similar a como lo hizo el resto de tejido conectivo. No obstante, pudieron ser reconocidos -no sin esfuerzo- en virtud de su organización y de la presencia de la vaina perineural (fig.11). Los signos de prostatitis -extensa infiltración linfocitaria- en ciertas áreas del estroma, fueron prevalentes en esta serie.

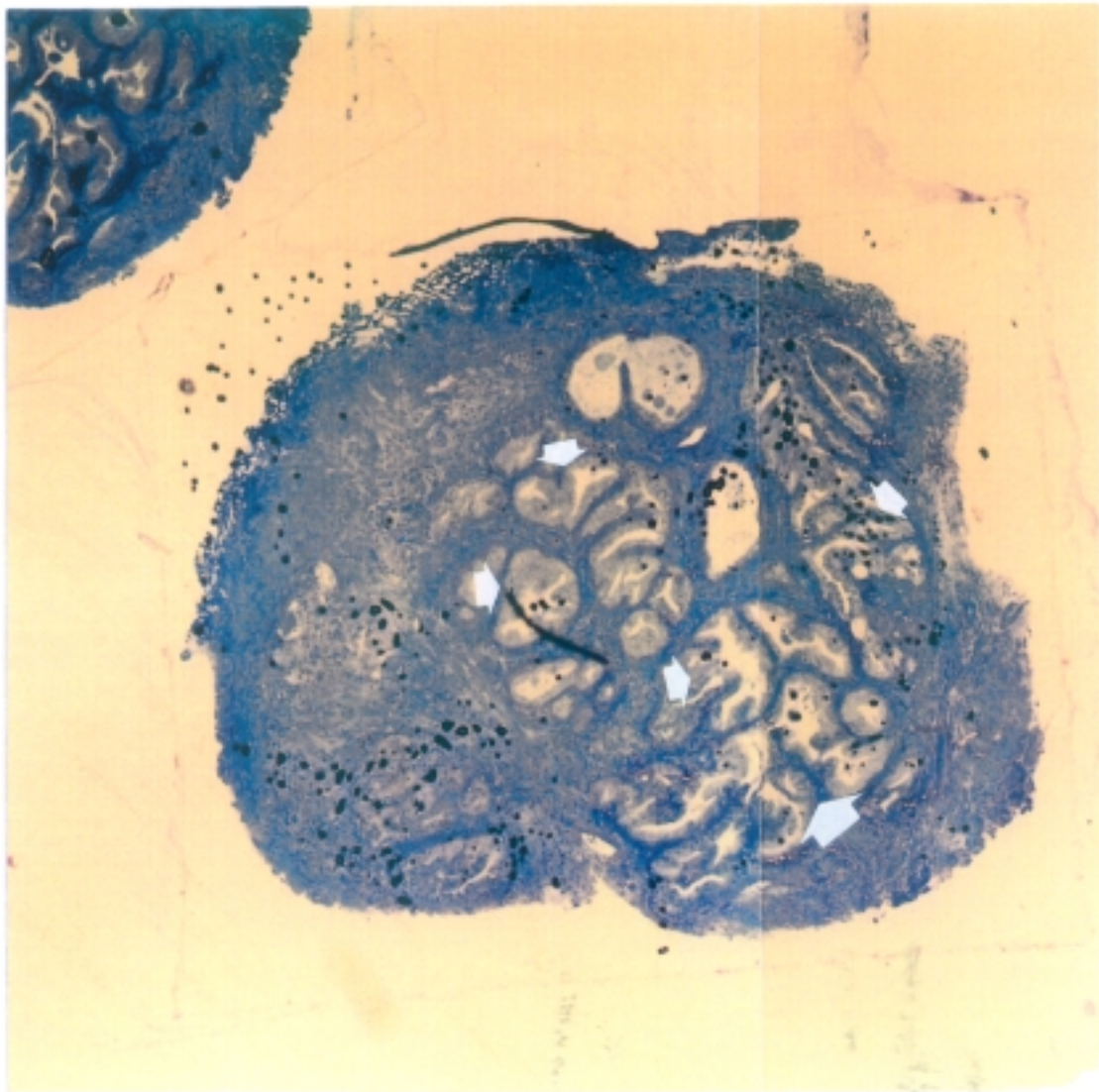


Figura 10a. 40x. Microscopía óptica tras tinción con azul de metileno. Examen de un fragmento de próstata en el que destacan varios acinis (flechas blanca). El epitelio forma pliegues papilares de aspecto característico. El fino punteado oscuro corresponde a un artefacto del proceso de tinción con azul de metileno. El borde rizado de la preparación es el producto de la diatermia sobre el tejido en el curso de la RTU. Pese a entrañar algunos problemas, la tinción con azul de metileno representa una gran simplificación a la hora de la exploración histológica básica.

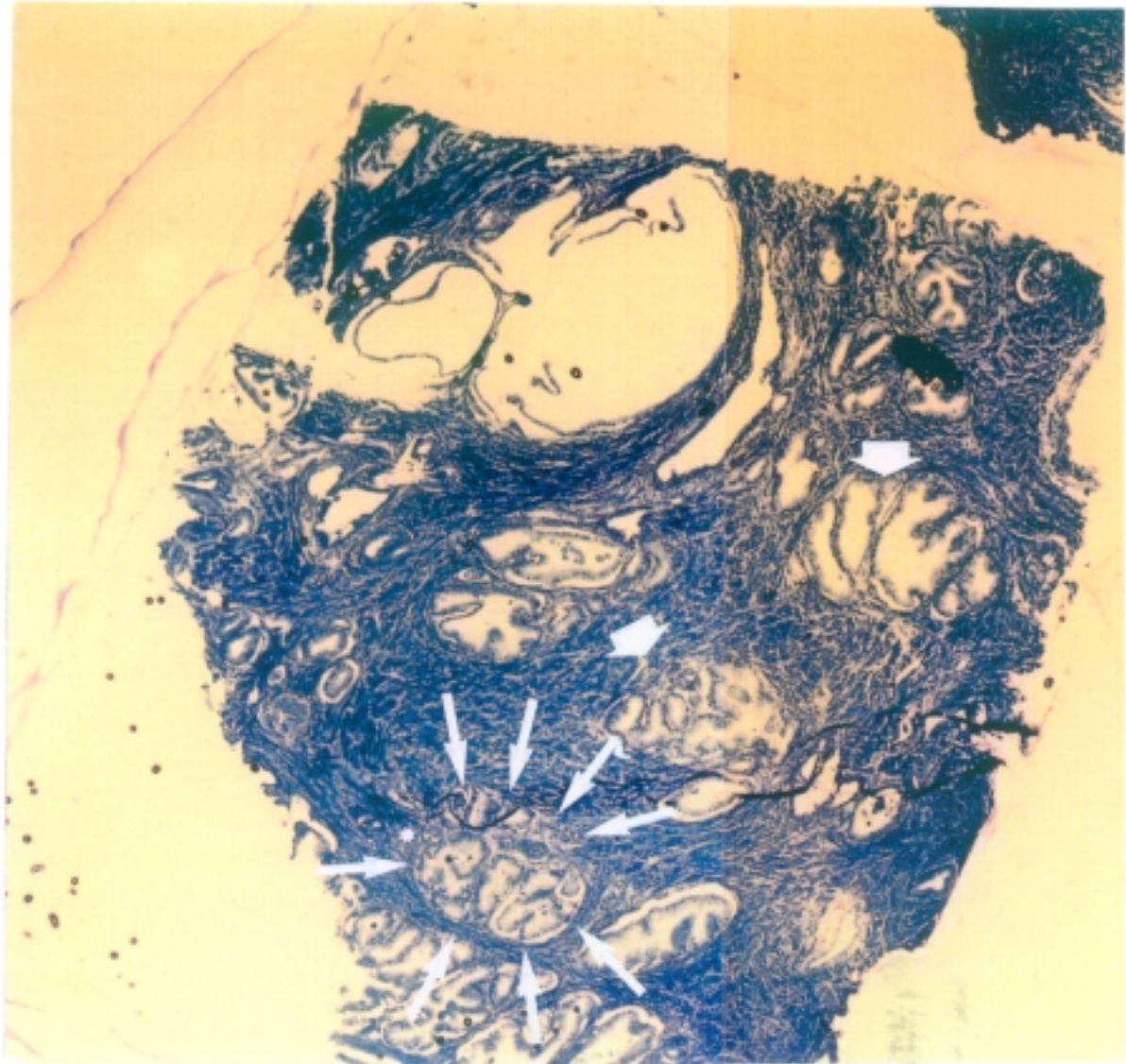


Figura 10b. 40x. Microscopía óptica tras tinción con azul de metileno. Examen de un fragmento de próstata. Mayor grado de dilatación de las glándulas. Las flechas finas rodean un acini típico. Las dos flechas gruesas señalan sendos acinis con mayor grado de dilatación.



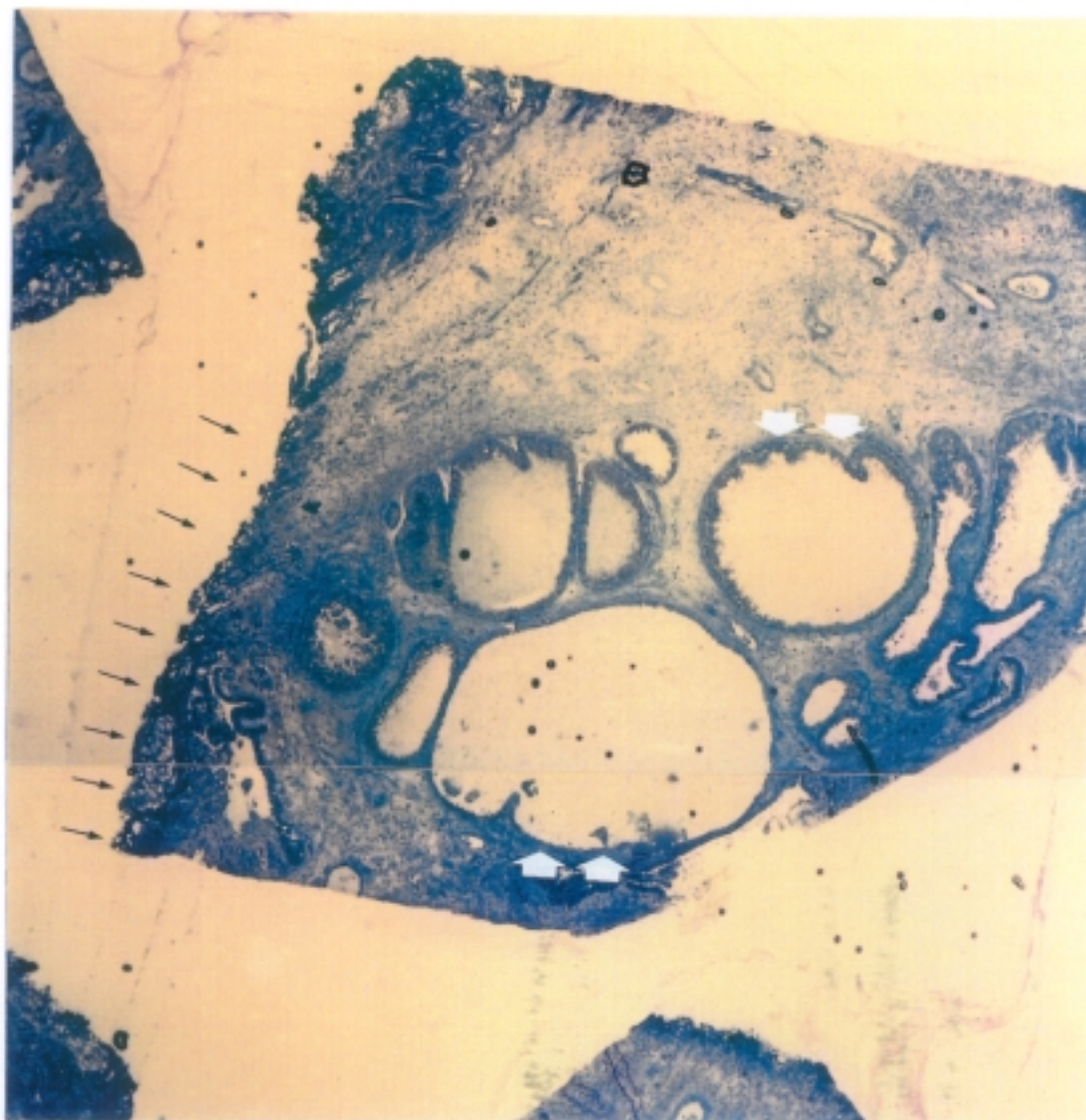


Figura 10c. 40x. Microscopía óptica tras tinción con azul de metileno. Examen de un fragmento de próstata. Gran dilatación de las glándulas. Las células adoptan una disposición casi plana (flechas blancas). El margen derecho (flechas negras) de la preparación muestra un moderado artefacto por diatermia.



Figura 11. 1000x. Microscopía óptica sobre HE. La vaina perineural (flechas negras) envuelve los axones neuronales. Debido a sus propiedades tintoriales, los nervios solo pueden ser reconocidos mediante altos grados de intuición. No obstante, su organización típica, y su ubicación en las proximidades de los vasos y de los acinis glandulares, facilitan su identificación.

## 2. MET: DATOS DESCRIPTIVOS

Una primera aproximación a los casos **control asintomáticos** permitió establecer varios rasgos estructurales:

### 1. Existen tres **tipos de células** en el epitelio prostático:

1.1 Células altas y de aspecto columnar, con núcleos turgentes, escasa cromatina y nucleolos poco prominentes, con gran cantidad de gránulos secretorios, de predominio en la región apical, casi siempre por encima de la región ecuatorial nuclear, pero presentes en todas las regiones celulares (fig.12). La pared de los gránulos es doble y la densidad del contenido granular varía: algunos gránulos tienen una estructura interna amorfa que sugiere cristalización (fig.13). Otros, por el contrario, parecen albergar material dispuesto de forma concéntrica, formando a modo de "capas de cebolla" (fig.14). Unos y otros serán denominados en este estudio *gránulos de densidad electrónica intermedia*. En otros gránulos -de tamaño similar a los anteriores- la densidad del contenido es muy superior, casi

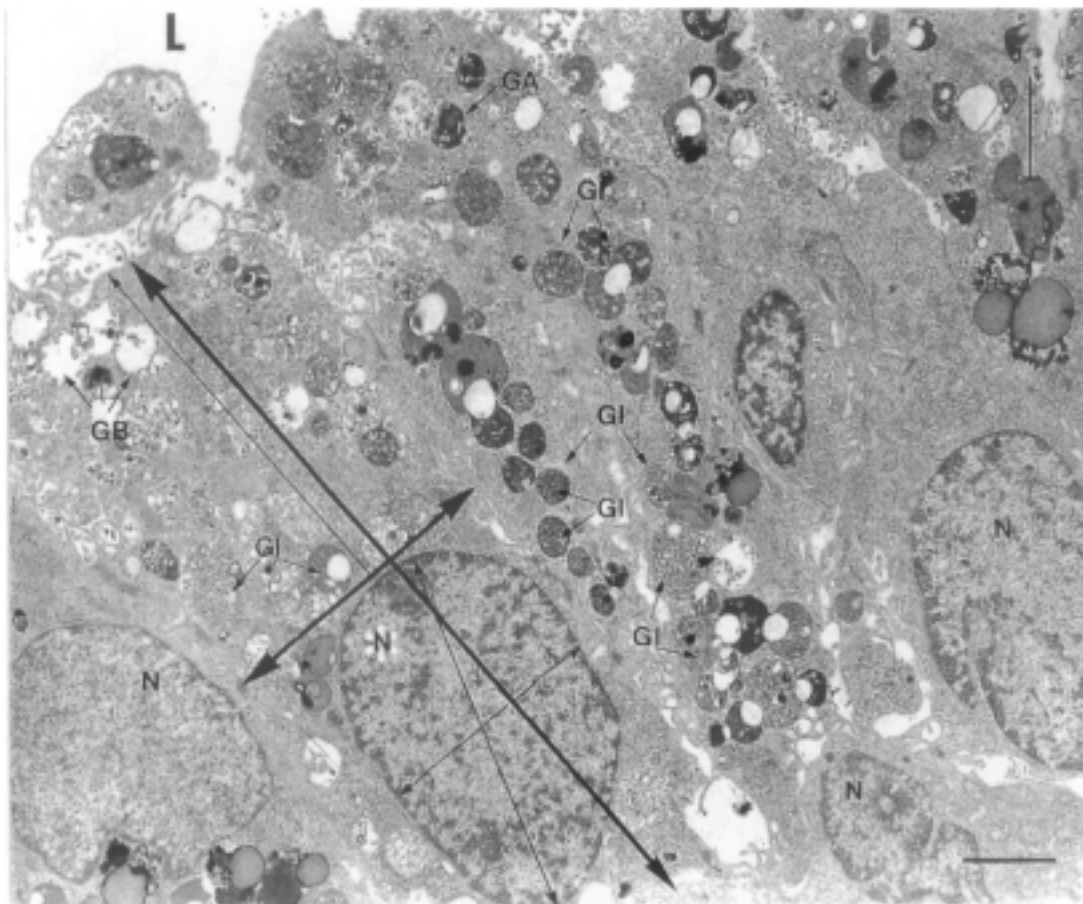


Figura 12. MET. 3000x. Epitelio prostático típico de un paciente control asintomático. Las líneas gruesas de doble punta representan los diámetros máximos longitudinal y transversal de una célula epitelial prostática. Las líneas finas de doble punta representan las dimensiones máximas nucleares (longitudinal y transversal). La flecha fina señala la distancia núcleo-luminal. N. núcleo. GA: gránulos secretorios de alta densidad. GI: gránulos secretorios de densidad intermedia. GB: gránulos secretorios de baja densidad. MV: microvillios.

En este grupo clínico las células son altas, con núcleos turgentes, y contienen gran cantidad de gránulos secretorios de predominio en la región apical.



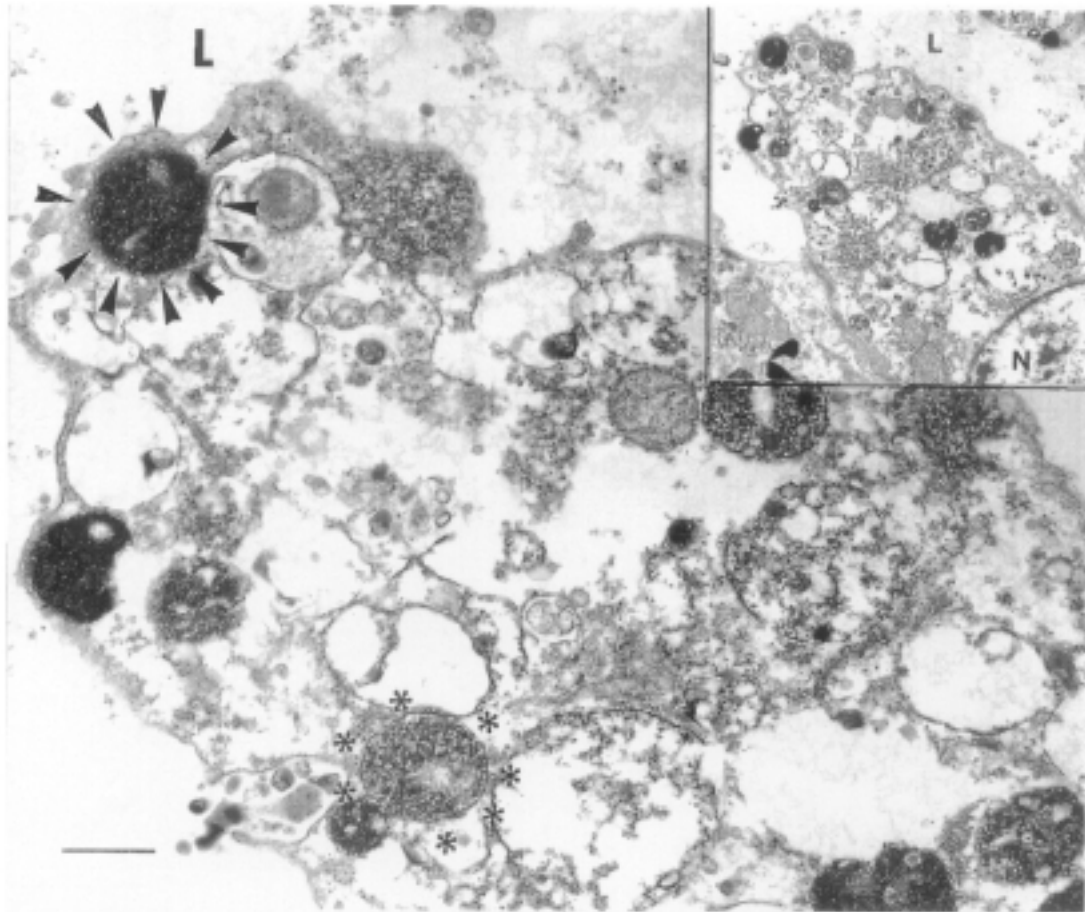


Figura 13. MET. 12000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. Las puntas de flecha negras rodean un gránulo secretorio de densidad electrónica intermedia de contenido amorfo. La cubierta que lo envuelve no es perceptible. Los asteriscos rodean otro gránulo de menor densidad (densidad igualmente intermedia) en el cual la membrana perigranular si es claramente perceptible. En el ángulo superior derecho de la figura aparece, a menor aumento (3000x) la zona de la que procede el detalle.

L: luz glandular. N: núcleo celular.

Barra = 0,6 $\mu$

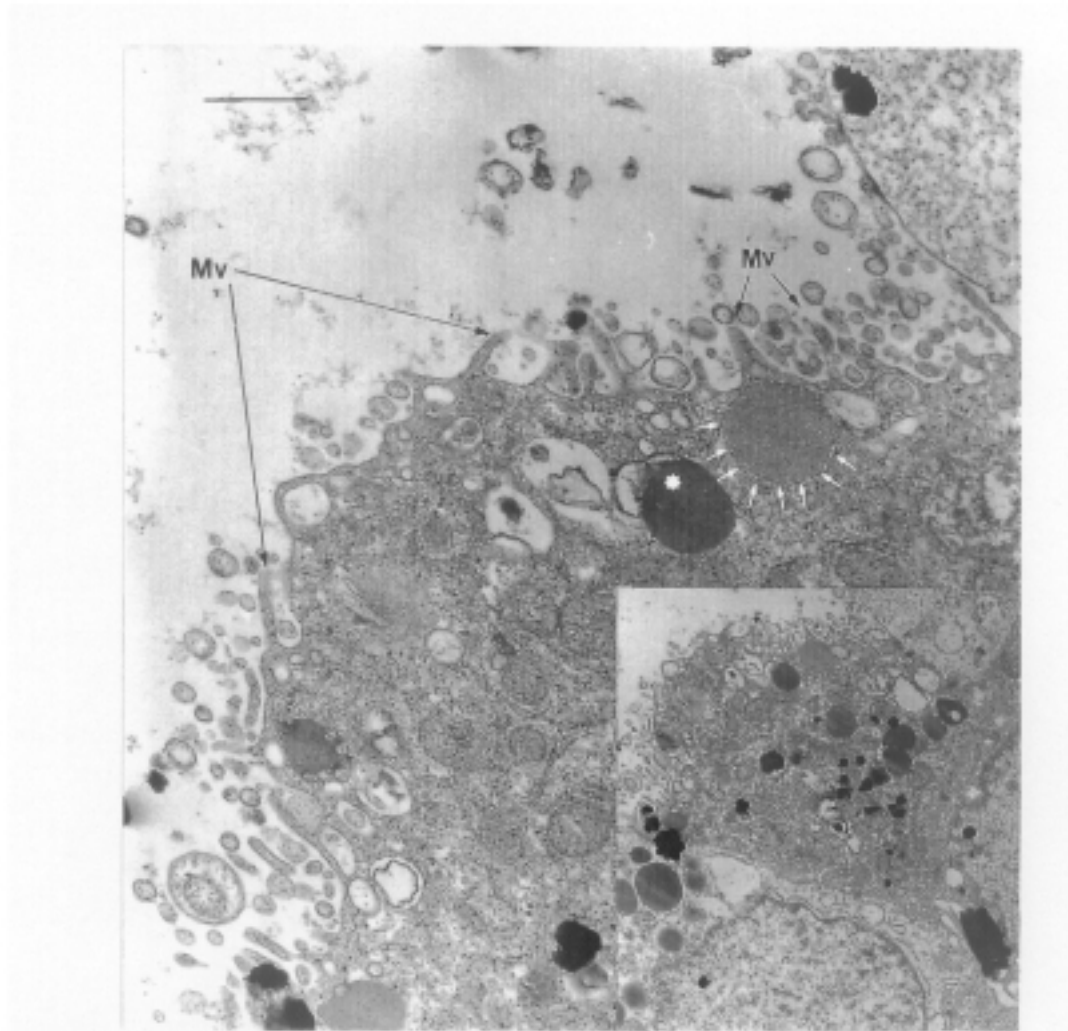


Figura 14. MET. 12000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. Las flechas blancas destacan un gránulo secretorio de densidad electrónica intermedia cuyo contenido sugiere una estructura cristalina formando capas concéntricas a modo de "capas de cebolla". En inmediata relación con ese gránulo aparece otro (asterisco blanco) de contenido más denso (alta densidad electrónica). En el ángulo inferior derecho aparece el área de procedencia del detalle (3000x). MV: microvillis. Barra = 0,6 $\mu$

sólida (fig.15). Esta variedad granular será denominada *de alta densidad electrónica*. En algunas células con núcleos turgentes, existe un tercer tipo de gránulos de mayor tamaño que los anteriores y de contenido hipodenso, que en ocasiones coalescen para formar grandes colecciones hipodensas; serán denominados *gránulos de baja densidad electrónica* (fig.16).

Junto a los gránulos secretorios se identifican un número variable de mitocondrias dispersas entre el retículo endoplásmico rugoso y las membranas del aparato de Golgi (fig.17).

1.2 Células más electrodensas, con núcleos dentados y secreción menos abundante (gránulos de las tres variedades). El eje mayor de los núcleos se suele orientar en la dirección del eje mayor de la célula (fig.18).

1.3 Otras, exhiben núcleos de aspecto envejecido pero no monstruosos, poco vitales, que pudieran traducir el desgaste natural. Los gránulos se encuentran presentes en todas sus variedades (fig.19).

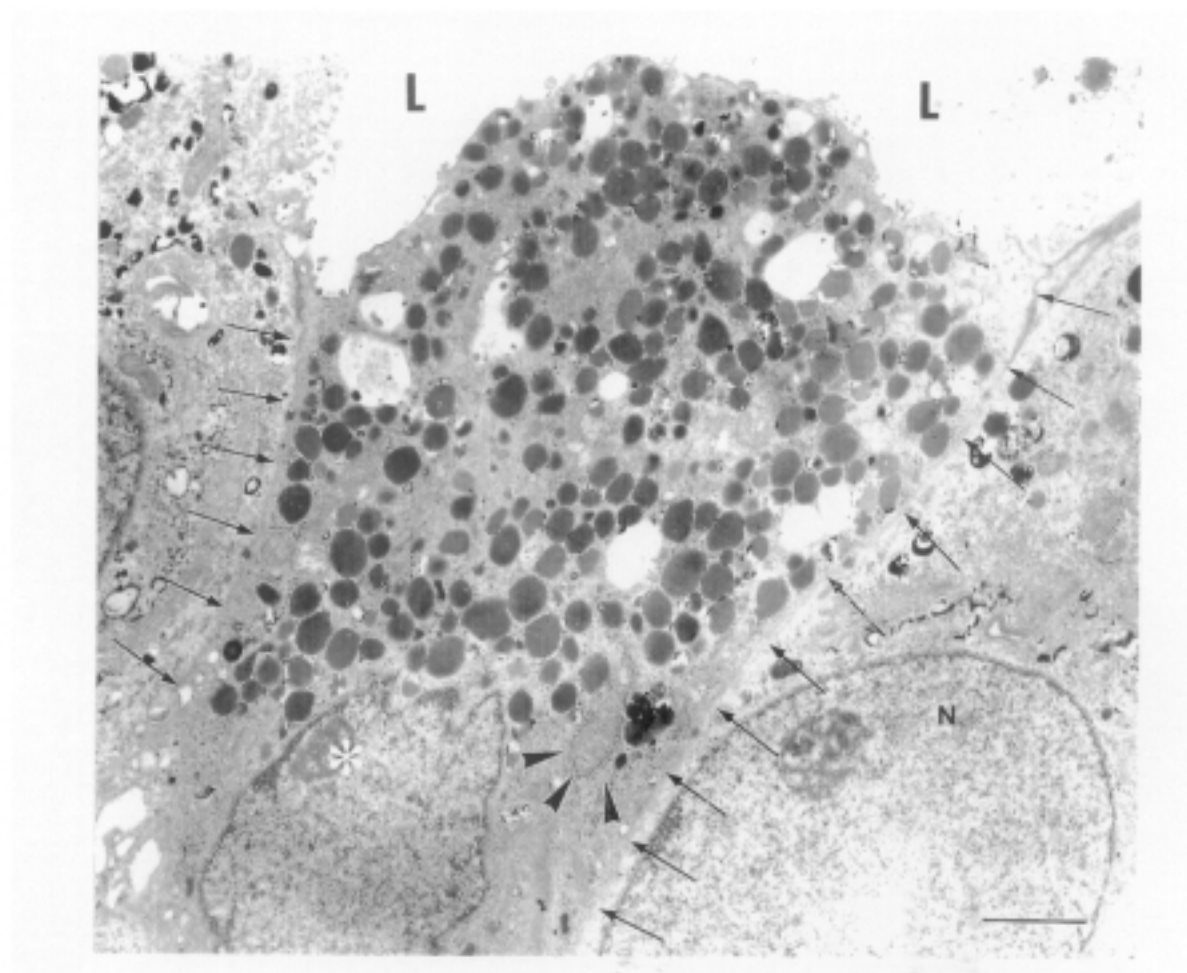


Figura 15. MET. 4400x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. Gran cantidad de gránulos secretorios de alta densidad electrónica que se disponen desde la región ecuatorial del núcleo hasta la región polar luminal. El asterisco blanco destaca un núcleo dismórfico. Las puntas de flecha negras señalan una mitocondria, fácilmente distinguible del resto de estructuras celulares por su característica organización interna y sus dobles membranas. Las flechas finas señalan los bordes celulares. N: núcleo. L: luz glandular. Barra =  $1,7\mu$



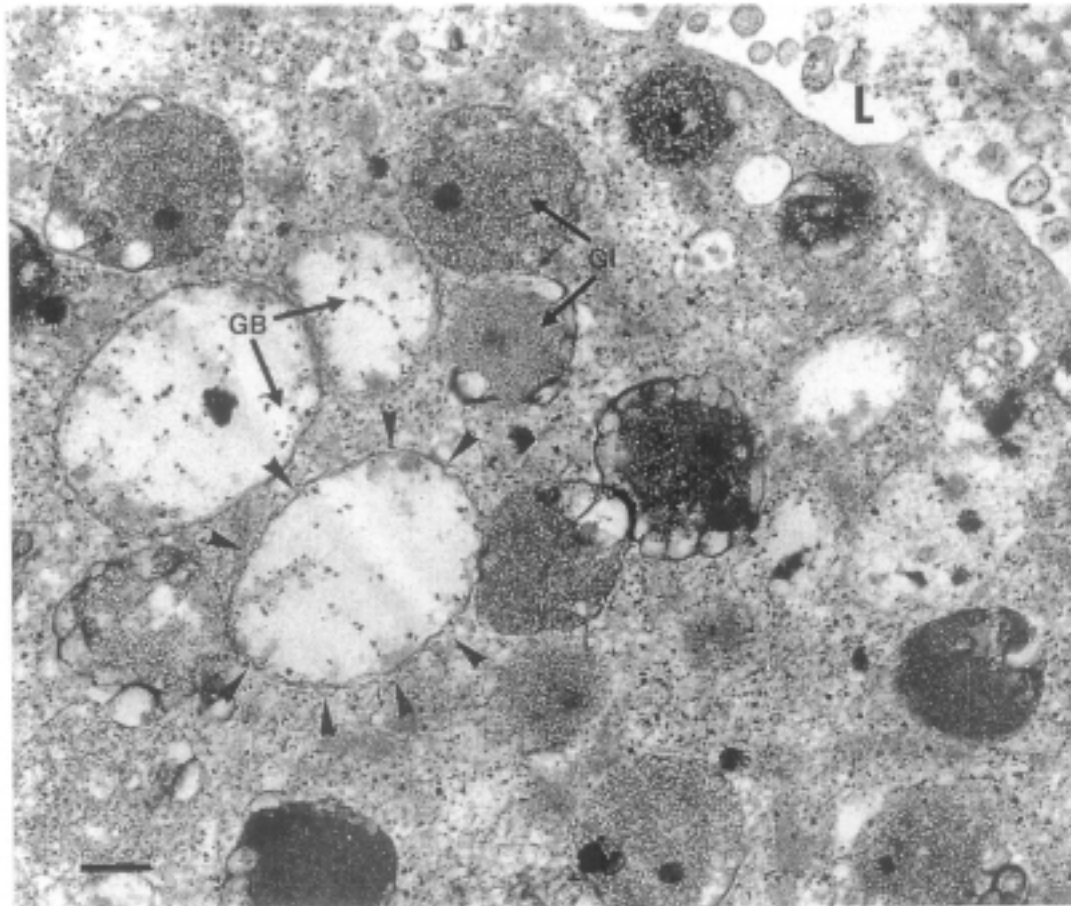


Figura 16. MET. 20000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático a gran aumento. Las puntas de flecha señalan un gránulo secretorio de baja densidad electrónica. La fotografía permite apreciar su doble cubierta.

L: luz glandular. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GB: gránulos secretorios de baja densidad electrónica. Barra=200 nm

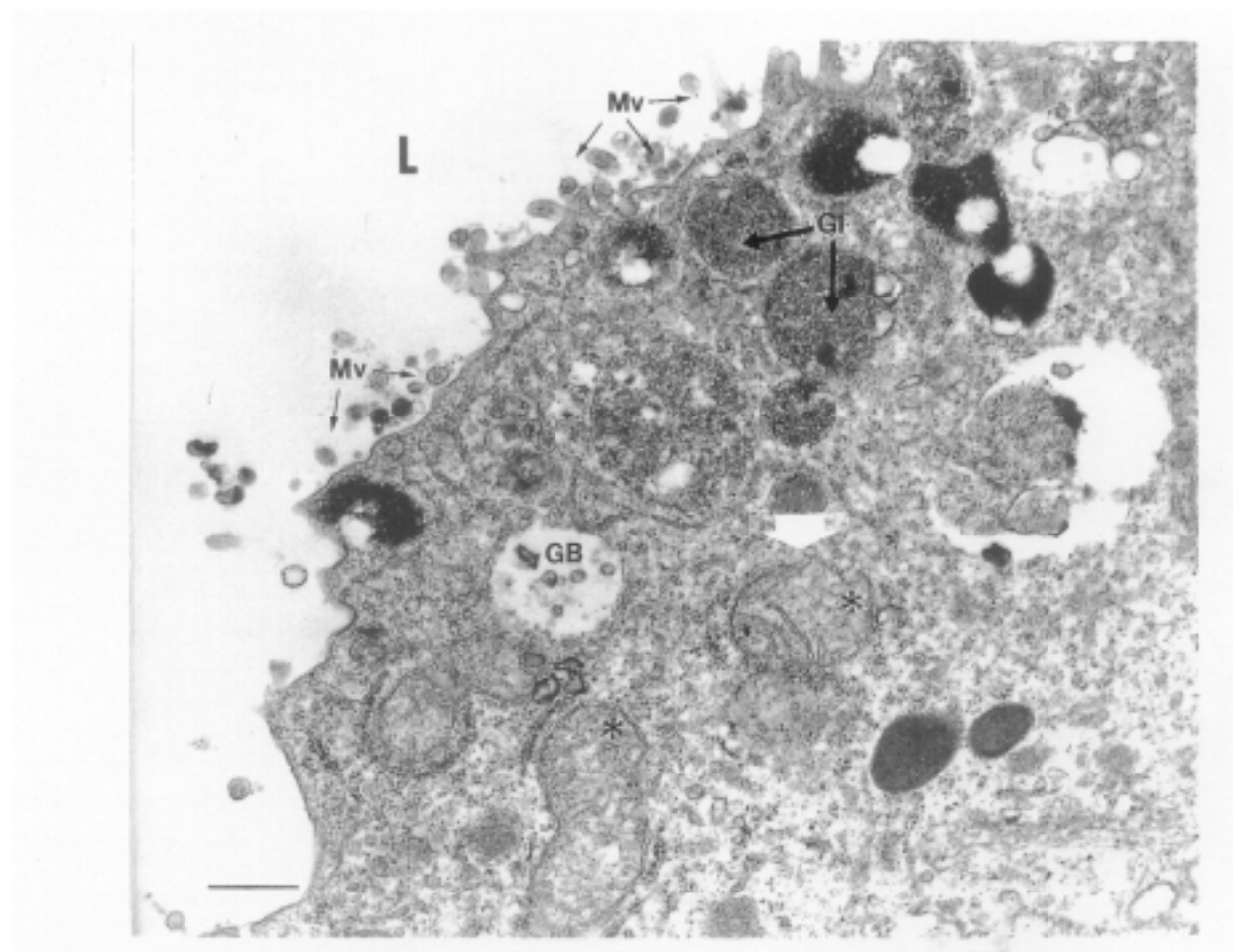


Figura 17. MET. 12000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. En la caracterización de los orgánulos intracelulares, resulta imprescindible diferenciar las mitocondrias. En la fotografía, las mitocondrias (asteriscos negros) son fácilmente reconocibles. Su estructura interna difiere sensiblemente de la de los gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia adyacentes.

GI: gránulos de densidad electrónica intermedia. GB: gránulo de baja densidad electrónica. L: luz glandular. MV: microvillis. Barra = 0,6 $\mu$

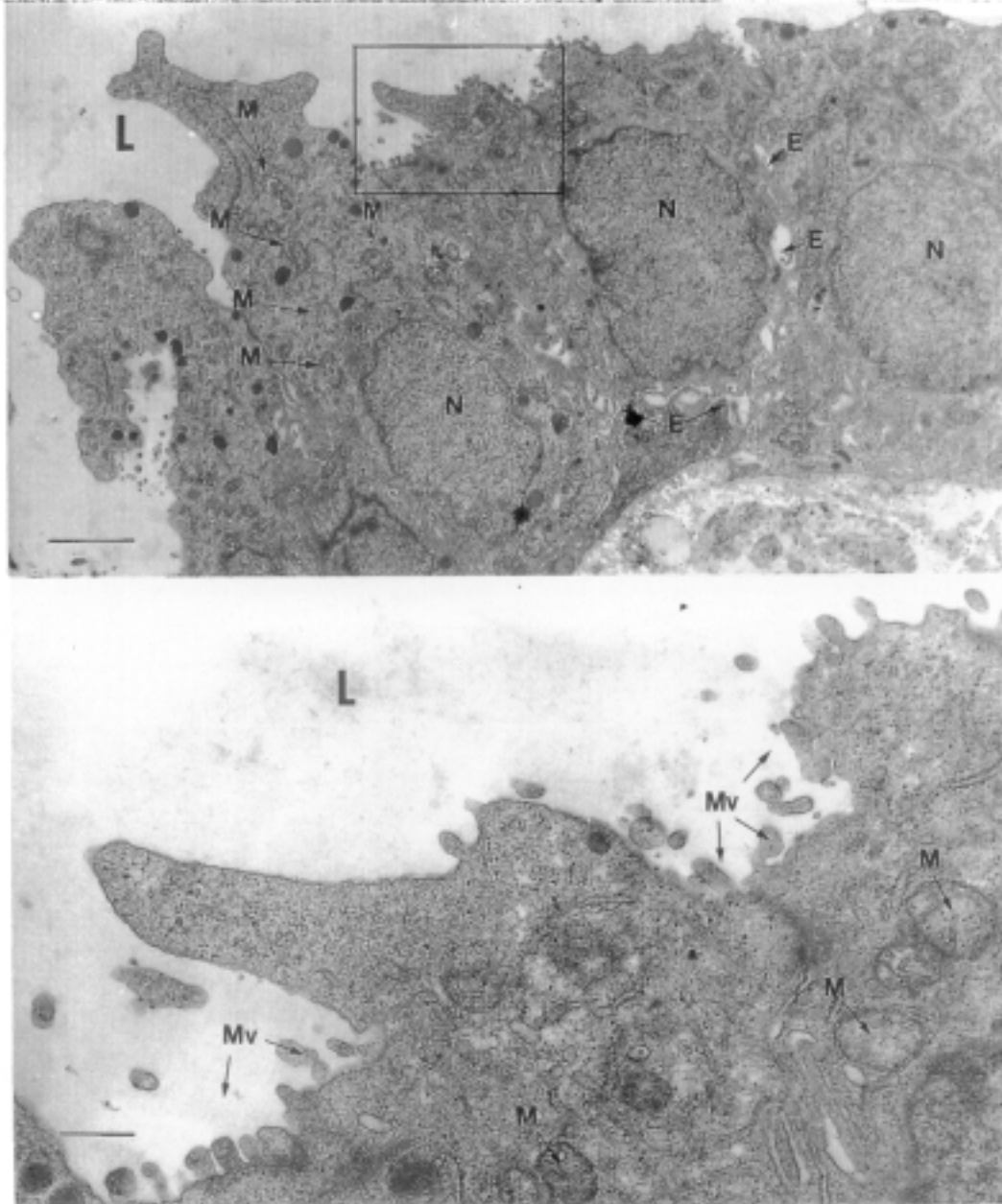


Figura 18. MET. 3000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. La densidad electrónica de las células es superior a la ya descrita. Los núcleos -orientados en la dirección del eje mayor de la célula- son dentados, y el contenido de cromatina escaso. No se identifican con claridad los nucleolos. El contenido de gránulos secretorios es menor que en las células ya descritas, pero se identifican múltiples mitocondrias en todas las regiones celulares. Barra =  $2,5\mu$

El detalle (12000x) muestra microvillis escasos y cortos en relación a los que se detectan en otros tipos de células epiteliales. L: luz glandular. N: núcleo. E: espacios intercelulares. M: mitocondria. MV: microvillis. Barra =  $0,6\mu$



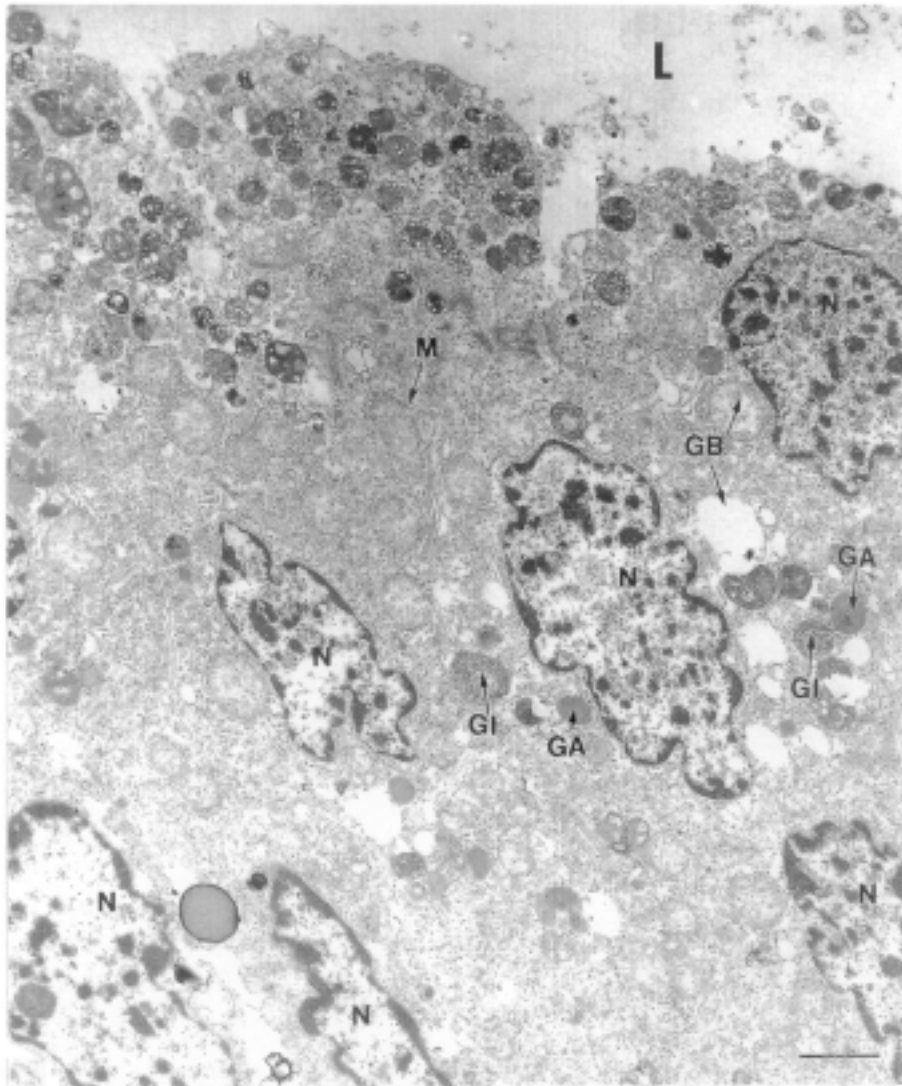


Figura 19. MET. 4400x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. En una tercera variedad celular, los núcleos presentan aspecto envejecido pero sin monstruosidades. Esa apariencia se asocia a un recuento de mitocondrias todavía mayor que en los tipos celulares ya enumerados.

L: luz glandular. N: núcleo. M: mitocondria. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GA: gránulos secretorios de alta densidad. GB: gránulos secretorios de baja densidad. Barra =  $1,7\mu$



En todos los casos, es posible detectar pliegues de las membranas celulares que dan lugar a invaginaciones de unas células dentro de otras (fig.20).

2. El **número de microvillis** es similar en esos tres tipos de células, y no parece encontrarse en relación con la morfología celular (fig.21).

3. Las **células basales** se interponen entre las células epiteliales. El citoplasma es de mayor densidad que el de las células maduras, y no contiene vacuolas secretorias (fig.22).

En lo referente a los **controles sintomáticos**, el primer contacto intuitivo con las imágenes de MET permitió establecer algunas conclusiones provisionales:

1. La altura de las células parece algo menor (fig.23).

2. Predominan los núcleos turgentes, pero también aparecen núcleos dentados.

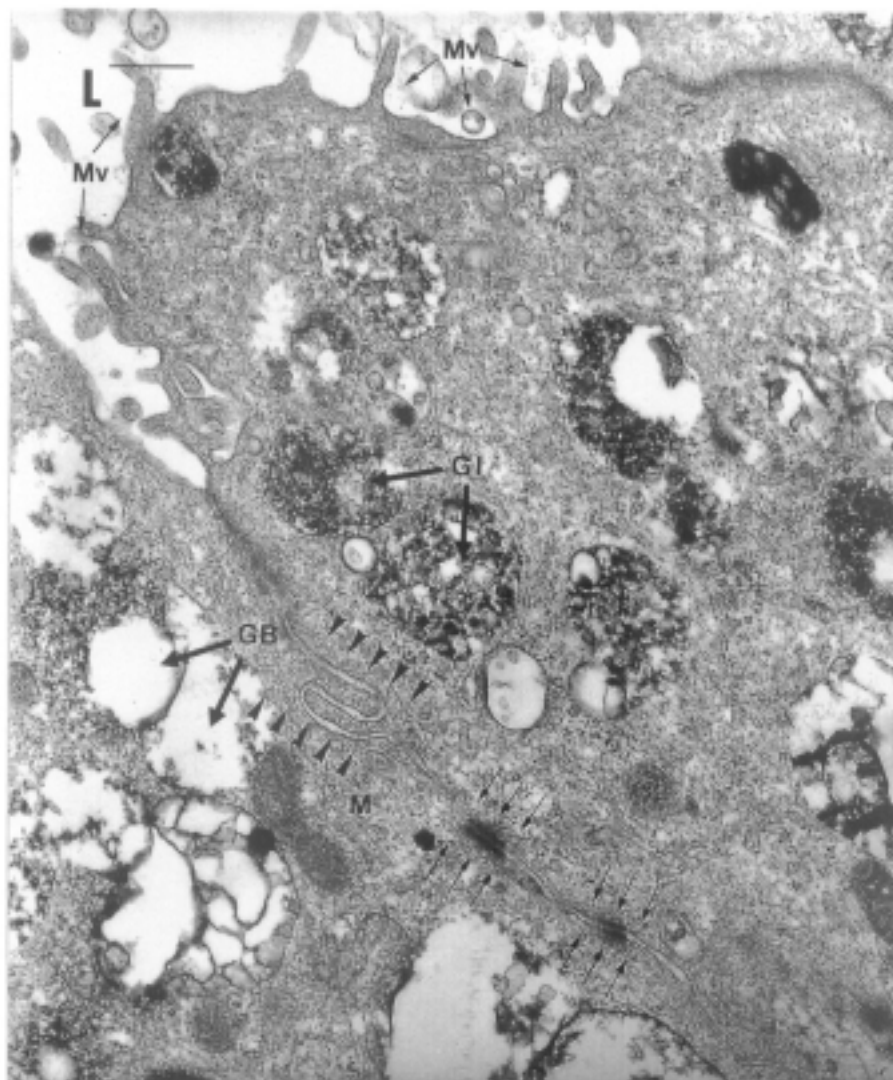


Figura 20. MET. 12000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. Con frecuencia se identifican invaginaciones de unas células en el seno de otras (puntas de flecha negras) próximas a los puentes de unión y desmosomas (flechas negras). L: luz glandular. MV: microvillis. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GA: gránulos secretorios de baja densidad. M: mitocondria. Barra = 0,6 $\mu$

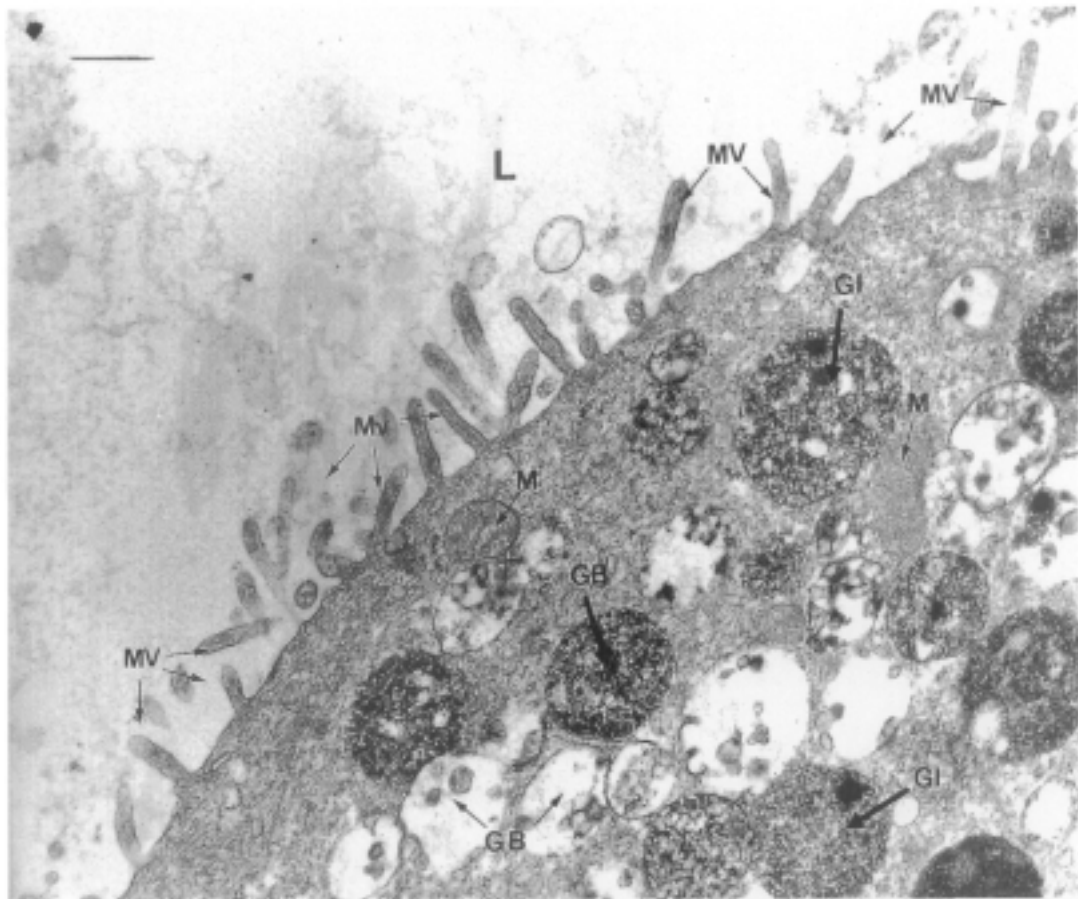


Figura 21. MET. 12000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. Detalle a gran aumento de la membrana polar luminal. Numerosos microvillis se proyectan hacia la luz. L: luz glandular. M: mitocondrias. MV: microvillis. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GB: gránulos secretorios de baja densidad electrónica. Barra =  $0,6 \mu$

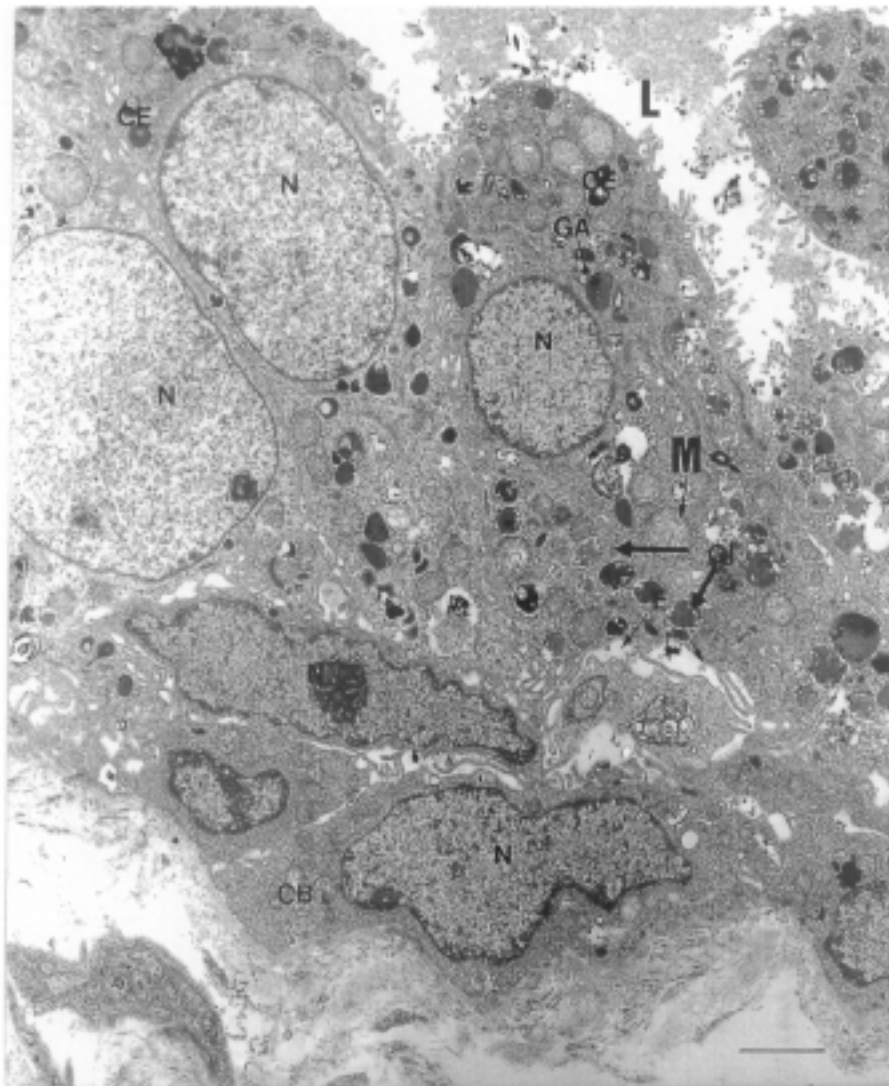


Figura 22. MET. 3000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. Bajo las células epiteliales se dispone otro estrato celular: son las células basales. Sus citoplasmas y núcleos son de mayor densidad electrónica que los correspondientes a las células epiteliales maduras, y no contienen gránulos secretorios.

L: luz glandular. CE: células epiteliales. CB: células basales. N: núcleos. M: mitocondrias. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GA: gránulos secretorios de alta densidad electrónica. E: espacios intercelulares. Barra =  $2,5\mu$





Figura 23. MET. 4400x. Epitelio prostático de un paciente control sintomático constituido por un único estrato celular de aspecto cuboideo. La altura de las células es menor que la de las células descritas anteriormente. Los núcleos son turgentes y su diámetro mayor no coincide con el de la célula. El contenido de gránulos secretorios es mínimo, reflejando una baja actividad exocrina. Bajo las células epiteliales se identifica el núcleo más electrondenso de una célula basal.

L: luz glandular. CE: células epiteliales. CB: célula basal. N: núcleos. M: mitocondrias. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GB: gránulos secretorios de baja densidad electrónica. MV: microvilllis. Barra =  $2,5\mu$

3. Predominan los gránulos de alta densidad electrónica, con escasos gránulos de baja densidad electrónica. Habitualmente se ubican por encima del polo nuclear inferior alcanzando hasta el polo secretorio de la célula. En general, el número de gránulos secretorios parece inferior (fig.24).

4. Los microvillis parecen ser más finos que los de los pacientes control asintomáticos, pero son muy numerosos (fig.25).

El estudio de los pacientes **problema** no proporcionó datos distintos de los ya descritos, hallándose entre estos sujetos células de todos los tipos.

### 3. IHQ: DATOS DESCRIPTIVOS

De modo similar a lo sucedido en estudios previos,<sup>195</sup> en esta experiencia no fue posible establecer un patrón de normalidad claramente diferenciable de la anormalidad. La identificación de las fibras nerviosas y de los ganglios intrínsecos representó una labor particularmente penosa dado lo tenue de la IR a ese nivel. Estas aparecieron en las inmediaciones de los alveolos glandulares en el músculo liso del tejido intersticial.

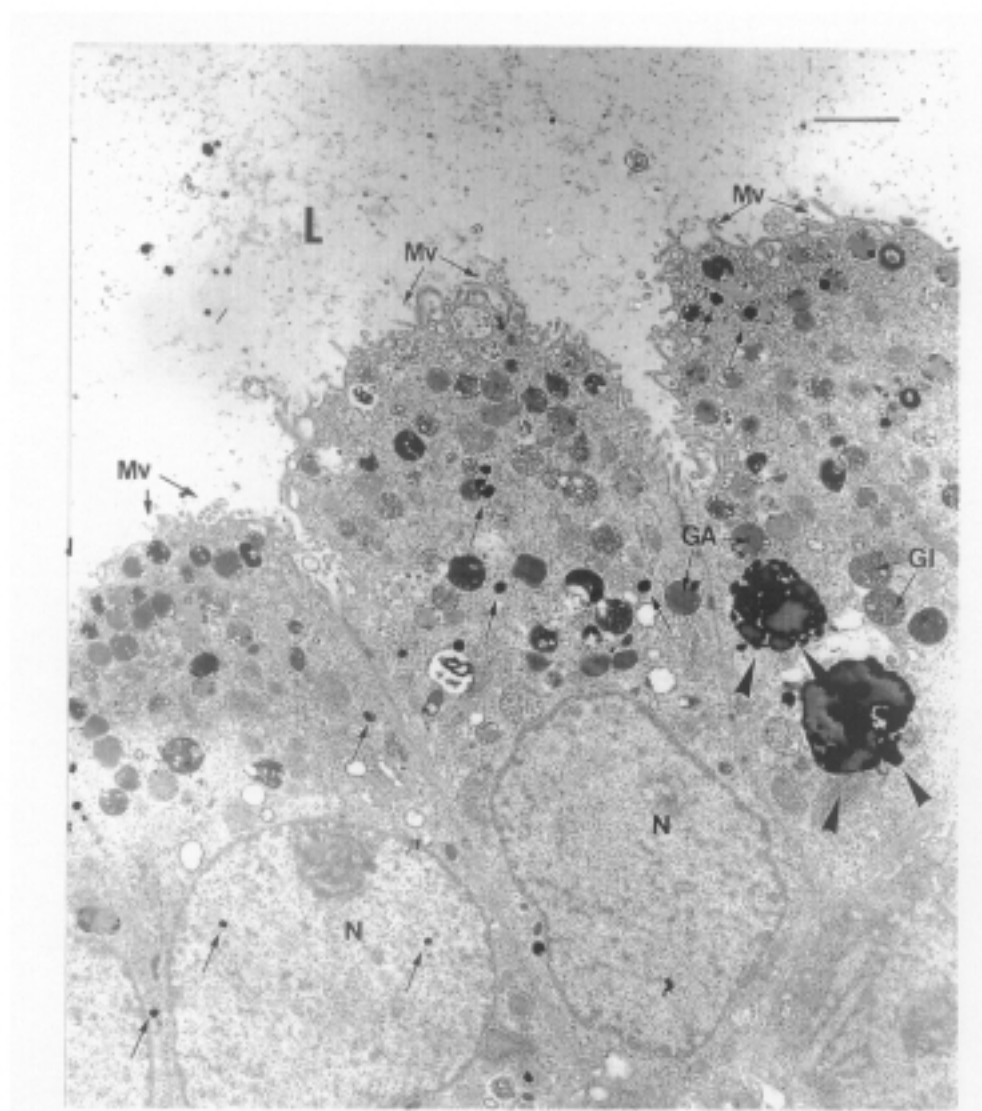


Figura 24. MET. 4400x. Epitelio prostático de un paciente control sintomático. Predominio de los gránulos de secreción de densidad intermedia-alta a partir del polo nuclear superior, alcanzando hasta el polo luminal o secretor de la célula. En ocasiones, el plomo utilizado en la fase de procesamiento precipita en forma de pequeños depósitos muy electrondensos fácilmente reconocibles (flechas negras). Tampoco es infrecuente que la exposición de la preparación a altas intensidades electrónicas produzca su destrucción localizada. Su aspecto no ofrece dudas (puntas de flecha negras). L: luz glandular. N: núcleos. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GA: gránulos secretorios de alta densidad electrónica. MV: microvillis. Barra=  $1,7\mu$

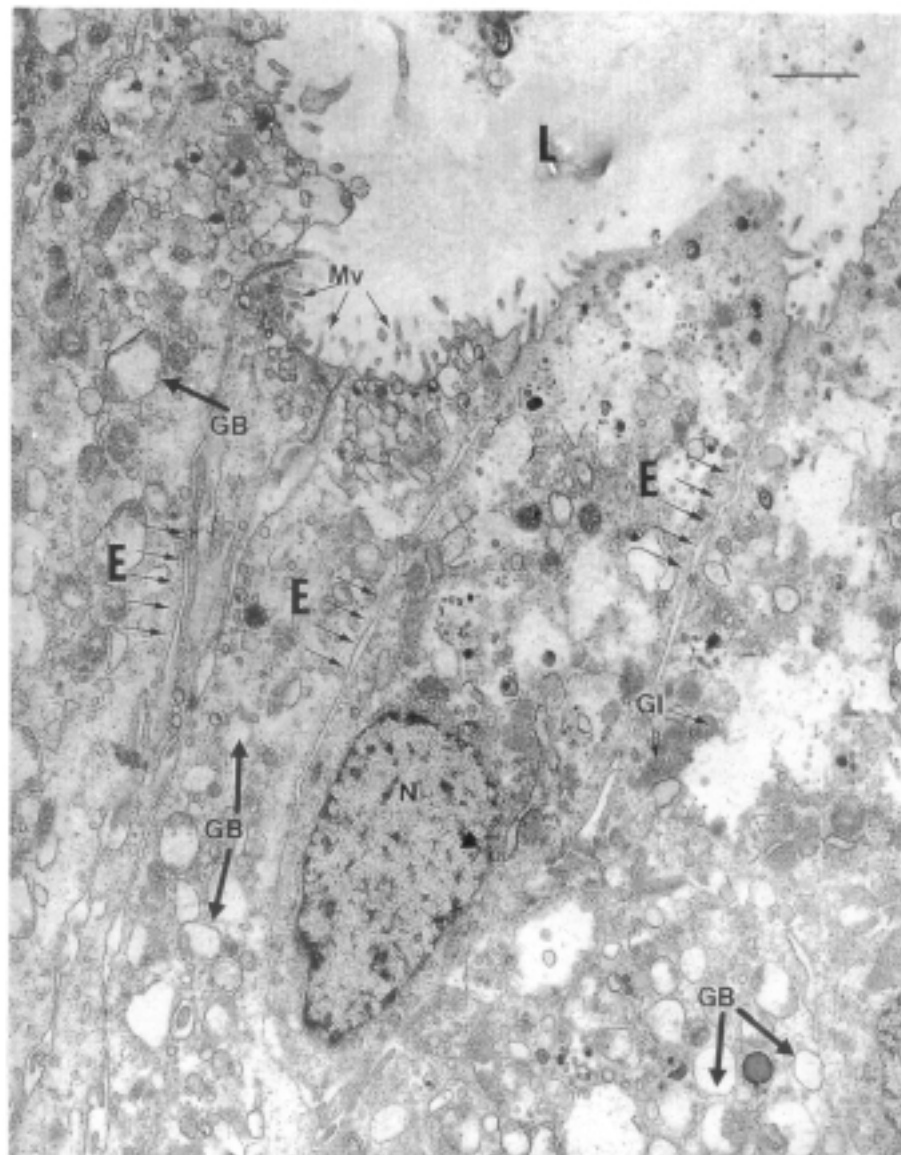


Figura 25. Figura 22. MET. 5000x. Epitelio prostático de un paciente control asintomático. Los espacios entre las células son marcados. Existe una gran actividad secretora como prueba la presencia de gránulos de secreción de todas las variedades. Sin embargo, es difícil identificar mitocondrias. El diámetro menor de las microvillis parece menor que el de los pacientes control asintomáticos.

L: luz glandular. N: núcleo. GI: gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia. GB: gránulos secretorios de baja densidad electrónica. E: espacios intercelulares. MV: microvillis. Barra =  $1\mu$



Resultó más asequible identificar la IR (cromógeno color vinoso-parduzco) en torno a las células epiteliales (fig.26).

Como único dato diferenciador, destacó la densidad de las terminaciones intercelulares en los casos de denervación simpática (fig.27). En líneas generales, la intensidad de la IR a nivel de las células epiteliales fue proporcional a la densidad de las terminaciones nerviosas.

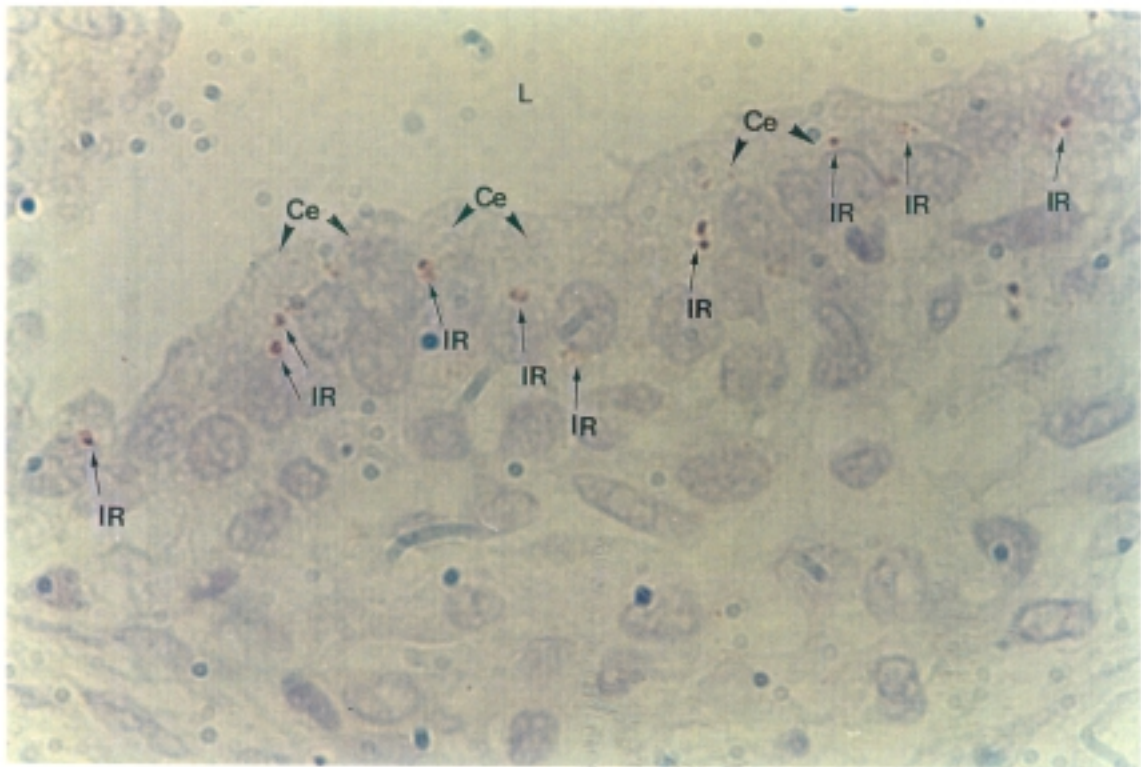


Figura 26. Examen IHQ. 1000x. En torno a las células epiteliales se identifica un material amorfo que corresponde a zonas de inmunorreactividad VIP (flechas negras). L: luz glandular. Ce: células epiteliales. El estudio IHQ tuvo lugar a 400x. Para facilitar al lector la identificación del material inmunorreactivo, la fotografía fue tomada a 1000 aumentos.

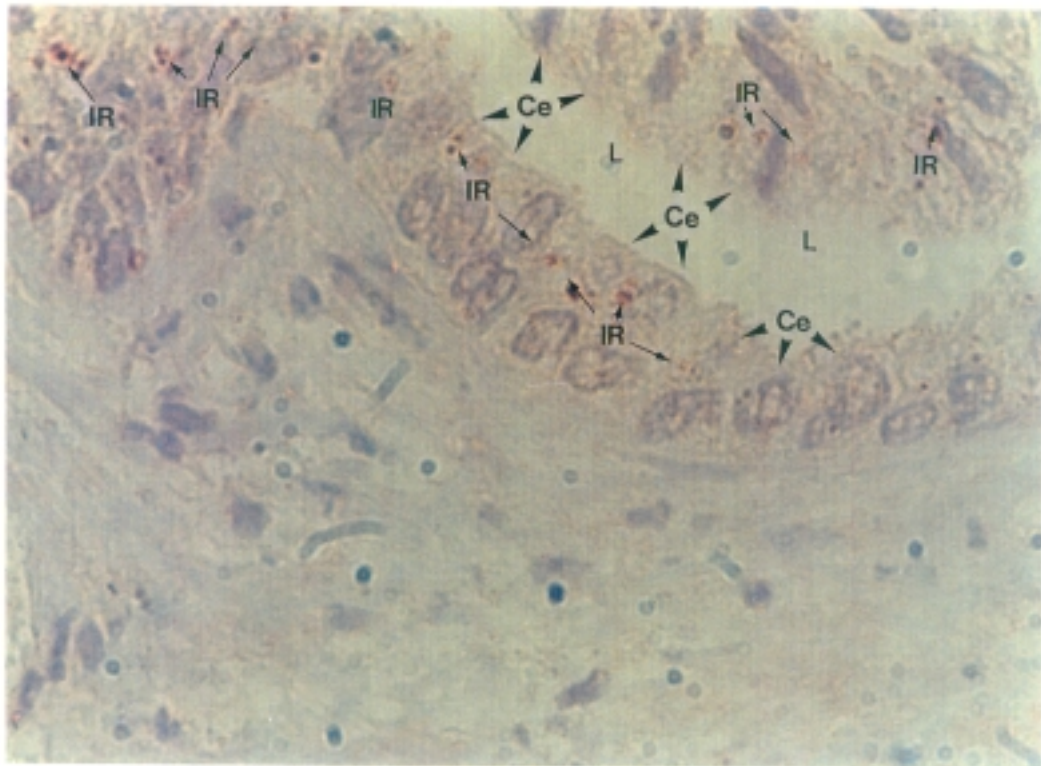


Figura 27. Examen IHQ (NPY). 1000x. La densidad de las terminaciones intercelulares en los casos de denervación simpática -como el de la fotografía- resultó particularmente elevada. En general, la intensidad de la inmunorreactividad a nivel de las células epiteliales fue proporcional a la densidad de las terminaciones nerviosas. L: luz glandular. CE: células epiteliales. El estudio IHQ tuvo lugar a 400x. Para facilitar al lector la identificación del material inmunorreactivo, la fotografía fue tomada a 1000 aumentos.

#### 4. ANALISIS GENERAL DE RESULTADOS EN RELACION AL DIAGNOSTICO CLINICO

##### 4.1 DATOS CLINICOS

El grupo neurológico quedó conformado por 41 sujetos, 14 asintomáticos (16,7% del total) y 27 sintomáticos (32,2% del total). El grupo control lo integraron 43 individuos, 11 asintomáticos (13,1% del total) y 32 sintomáticos (38% del total). La **edad** media en el momento de este estudio alcanzó los 67,7 años (IC para la media, 65,7-69,8, rango, 49-90). El **tiempo medio de evolución** desde el momento de la lesión (n=37) fue de 10,6 años (IC, 8,27-13,02, rango 2-32 años). Las edades medias de los pacientes encuadrados en los grupos neurológico y control aparecen en la tabla 2.

GRUPO CLINICO	EDAD MEDIA
control asintomático	74,4 (IC, 65,9-82,9, rango, 60-90)
control sintomático	66,6 (IC, 64,1-69,2, rango, 57-81)
neurológico asintomático	64 (IC, 57,6-70,3, rango, 49-82)
neurológico sintomático	68,7 (IC, 65-72,2, rango, 55-82)

Tabla 2. Edad media en relación al diagnóstico clínico  
IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

En la mayor parte de los casos (71,6%), el tamaño prostático fue considerado como

"aumentado" tras el **tacto rectal** (volúmenes II-III). El valor promedio de **PSA** para toda la serie fue de 7,8 ng/ml (IC, 5,4-10,3, rango, 0,1-52,4, mediana, 3,9). Los niveles de PSA sérico para cada uno de los grupos clínicos se recogen en la tabla 3.

<b>GRUPO CLINICO</b>	<b>PSA (ng/ml)</b>
control asintomático	1,8 (IC, -1,1-4,7, rango, 0,1-5,8, mediana, 4,8)
control sintomático	7,9 (IC, 4,6-11,3, rango, 1,7-34,3, mediana, 2,2)
neurológico asintomático	4 (IC, 0,4-7,6, rango, 0,2-22,6, mediana, 3,9)
neurológico sintomático	11,1 (IC, 5,4-16,8, rango, 2,2-52,4, mediana, 6,5)

Tabla 3. Nivel de PSA sérico en relación al diagnóstico clínico  
IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

La **ECO abdominal** no detectó alteraciones dignas de mención en el tracto urinario superior. En 3 casos (los tres, pacientes con lesión simpática), la **ECO transrectal** detectó apertura cervical en reposo. El volumen prostático medio (n=74) alcanzó 63,8 cc (IC, 55,6-72,1, rango, 8,12-175 cc). La tabla 4 recoge los volúmenes prostáticos medios de los diferentes grupos clínicos.

<b>GRUPO CLINICO</b> (n=74)	<b>VOLUMEN PROSTATICO</b> (cc)
control asintomático (n=5)	54,95 (IC, 39,7-70,1, rango, 40-67)
control sintomático (n=32)	76,7 (IC, 61-92,3, rango, 27-175)
neurológico asintomático (n=14)	38,5 (IC, 25,6-51,3, rango, 8,1-85,3)
neurológico sintomático (n=23)	63,3 (IC, 53-73,7, rango, 41,6-140,6)

Tabla 4. Volumen prostático ecográfico (ECO transrectal) en relación al diagnóstico clínico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

#### 4.2 DATOS ESTRUCTURALES BASICOS: MICROSCOPIA OPTICA

Cuando pudo llevarse a cabo un diagnóstico histológico (82 casos), se detectaron **rasgos de HBP** en más del 80% de los sujetos (81,7%). La tabla 5 recoge los resultados del análisis mediante microscopía óptica.

GRUPO CLINICO	DIAGNOSTICO HISTOLOGICO TRAS EXAMEN BAJO MICROSCOPIA OPTICA	
	HBP	NORMAL
control asintomático	7(77,7)	2(22,3)
control sintomático	28(87,5)	4(12,5)
neuroológico asintomático	8 (57,1)	6(42,9)
neuroológico sintomático	24(88,9)	3(11,1)

Tabla 5. Diagnóstico histológico básico (HBP o normalidad) en relación al diagnóstico clínico. Entre paréntesis, tanto por ciento

El **número medio de vasos sanguíneos (IVP)** incluidos por completo en el área rastreada mediante microscopía óptica ( $625.000\mu^2$ , esto es,  $0,625\text{ mm}^2$ ) fue de 11,5 (IC, 9,7-13,3, rango, 1-37 vasos sanguíneos). Los resultados distribuidos por grupos clínicos aparecen en la tabla 6.

GRUPO CLINICO	IVP TRAS EXAMEN BAJO MICROSCOPIA OPTICA
control asintomático	8 (IC, 6-10, rango, 4-11)
control sintomático	14 (IC, 10,2-17,9, rango, 3-37)
neuroológico asintomático	10 (IC, 6-13,7, rango, 3-23)
neuroológico sintomático	10,7 (IC, 8,1-13,2, rango, 1-21)

Tabla 6. IVP en relación al diagnóstico clínico  
IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

La **relación epitelio-estromal** global alcanzó 0,11, o lo que es lo mismo, 1:5 (epitelio:estroma). Esa relación fue de 1:9, 1:5, 1:7 y 1:3,5 para los grupos control asintomático, control sintomático, neurológico asintomático y neurológico sintomático, respectivamente.

#### 4.3 DATOS ULTRAESTRUCTURALES: MET

El **área nuclear** promedio fue de  $19,5\mu^2$  (IC, 18,2-20,8, rango, 6,3-35,4), mientras el valor medio del **área celular** alcanzó  $83,1\mu^2$ . La **relación núcleo-citoplasmática** global se situó en 0,29 (IC, 0,26-0,32, rango, 0,12-0,61), o lo que es lo mismo, 1:4,3 (núcleo:citoplasma). La **distancia núcleo-luminal** fue de  $6,8\mu$  (IC, 6,1-7,4, rango, 2,1-14,6). La **longitud promedio de la membrana polar luminal** de las células epiteliales fue de  $8,2\mu$  (IC, 6,2-10,2, rango, 2,9-17).

El número promedio de **microvillis por cada  $5\mu$  de membrana** celular luminal fue de 8,7 (IC, 7,4-9,9, rango, 0-21), y su **longitud media** se situó en  $0,32\mu$  (IC, 0,29-0,34, rango, 0,2-0,82).

El promedio de **gránulos secretorios de densidad intermedia** situados sobre una línea tangente al polo apical del núcleo, fue de 4,9 (IC, 3,9-5,8, rango, 0-15), y el área promedio de esos gránulos,  $0,40\mu^2$  (IC, 0,35-0,44, rango, 0,079-0,85). El recuento promedio de **gránulos secretorios de alta densidad** situados sobre la misma línea imaginaria, fue de 6,9 (IC, 4,4-9,3, rango, 0-62), y la superficie media de esas estructuras,  $0,27\mu^2$  (IC, 0,22-0,33,

rango, 0,031-1,58). El número promedio de **gránulos secretorios de baja densidad** fue 7,3 (IC, 6,3-8,4, rango, 0-18), con una superficie media de  $0,58\mu^2$  (IC, 0,50-0,65, rango, 0,11-1,9). La **relación secretogranular** promedio alcanzó 0,11 (IC, 0,098-0,122, rango, 0,022-0,203), o lo que es lo mismo, 1:9( $\Sigma$  superficies granulares:superficie celular).

Los resultados pormenorizados del análisis morfométrico mediante MET (3.000/4.400x) aparecen en las tablas 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15.

GRUPO CLINICO	HALLAZGOS TRAS EXAMEN MET		
	AREA NUCLEAR ( $\mu^2$ )	DIAMETRO MAX. ( $\mu$ )	DIAMETRO MIN. ( $\mu$ )
control asintomático	18,4 (IC, 14,7-22,1, rango, 9,5-26)	6,1 (IC, 5,6-6,6, rango, 4,8-7)	3,5 (IC, 2,9-4,2, rango, 2,4-5)
control sintomático	17,5 (IC, 15,4-19,5, rango, 6,3-26,6)	5,9 (IC, 5,5-6,3, rango, 4,1-8,5)	3,7 (IC, 3,4-4,1, rango, 1,9-5,3)
neurológico asintomático	22,6 (IC, 20,6-24,7, rango, 15,6-28,1)	6,7 (IC, 6,3-7, rango, 5,5-7,7)	4,3 (IC, 4,1-4,6, rango, 3,5-5,1)
neurológico sintomático	20,7 (IC, 18-23,4, rango, 11,9-35,4)	6,4 (IC, 6-6,4, rango, 5-8,6)	4 (IC, 3,7-4,3, rango, 2,9-5,7)

Tabla 7. Dimensiones nucleares en relación al diagnóstico clínico  
IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones



HALLAZGOS TRAS EXAMEN MET				
GRUPO CLINICO	AREA CELULAR ( $\mu^2$ )	DIAMETRO MAX. ( $\mu$ )	REL. NUCLEO-CITOPLASMA	DIAMETRO MIN. ( $\mu$ )
control asintomático	70,1 (IC, 40,8-99,5, rango, 29,3-139,2)	14,2 (IC, 11,5-16,8, rango, 10,1-24)	0,31 (IC, 0,2-0,4, rango, 0,14-0,51)	6,6 (IC, 4,9-8,3, rango, 4,1-11,1)
control sintomático	60,8 (IC, 54,2-67,4, rango, 37,2-97,4)	14,2 (IC, 13,5-14,9, rango, 11,1-18,6)	0,3 (IC, 0,26-0,39, rango, 0,12-0,61)	5,9 (IC, 5,5-6,3, rango, 4,5-7,8)
neuroológico asintomático	92 (IC, 74,7-109,3, rango, 38,9-137)	17,8 (IC, 15,8-19,8, rango, 12,9-24)	0,28 (IC, 0,2-0,37, rango, 0,14-0,59)	7,4 (IC, 6,3-8,5, rango, 4-10,1)
neuroológico sintomático	83,1 (IC, 70,9-95,2, rango, 36,8-139,8)	15,6 (IC, 14,4-16,7, rango, 10,5-21,1)	0,27 (IC, 0,23-0,31, rango, 0,13-0,40)	7,4 (IC, 6,7-8,1, rango, 4,8-10,9)

Tabla 8. Principales dimensiones celulares y relación nucleo-citoplasmática en función del diagnóstico clínico. IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones  
Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

HALLAZGOS TRAS EXAMEN MET		
GRUPO CLINICO	DIST. NUCLEO-LUMINAL ( $\mu$ )	LONG. MEMBRANA POLAR LUMINAL ( $\mu$ )
control asintomático	7,1 (IC, 4,6-9,6, rango, 2,4-13,9)	8,2 (IC, 5,6-10,8, rango, 2,9-17)
control sintomático	6,3 (IC, 5,2-7,4, rango, 2,1-14,6)	12,3 (IC, 10,3-14,4, rango, 6,7-24,2)
neuroológico asintomático	7,1 (IC, 5,7-8,4, rango, 4,6-12,4)	10,9 (IC, 9,1-12,7, rango, 6,4-18,8)
neuroológico sintomático	7 (IC, 6-8,1, rango, 3,5-11,5)	12,4 (IC, 10,9-13,9, rango, 6,7-18,5)

Tabla 9. La columna de la izquierda recoge la distancia media desde la membrana nuclear hasta el punto más remoto del polo celular luminal en relación al diagnóstico clínico  
En la columna de la derecha figuran los promedios de la longitud media de la membrana polar luminal en relación a cada uno de los diagnósticos clínicos  
IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

GRUPO CLINICO	HALLAZGOS TRAS EXAMEN MET	
	Nº MICROVILLIS	LONGITUD MICROVILLIS ( $\mu$ )
control asintomático	9,6 (IC, 7,5-11,6, rango, 4-12)	0,29 (IC, 0,25-0,33, rango, 0,21-0,37)
control sintomático	9,4 (IC, 7,1-11,7, rango, 0-19)	0,29 (IC, 0,27-0,31, rango, 0,21-0,37)
neurológico asintomático	6,3 (IC, 3,9-8,6, rango, 0-11)	0,41 (IC, 0,30-0,52, rango, 0,25-0,82)
neurológico sintomático	8,5 (IC, 6,2-10,8, rango, 2-21)	0,31 (IC, 0,28-0,34, rango, 0,2-0,48)

Tabla 10. Número y longitud de los microvillis en relación al diagnóstico clínico. Teniendo presente que los estudios con MET tienen lugar en secciones, y la disposición tridimensional de los microvillis, muchos habrán resultado seccionados, por lo que el autor asume que la longitud real de los microvillis es superior a la estimada en este análisis

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

GRUPO CLINICO	HALLAZGOS TRAS EXAMEN MET	
	Nº GRANULOS DENSIDAD INTERMEDIA	AREA ( $\mu^2$ )
control asintomático	7,2 (IC, 3-11,4, rango, 0-15)	0,18 (IC, 0,14-0,22, rango, 0,11-0,23)
control sintomático	5 (IC, 3,7-6,3, rango, 0-11)	0,35 (IC, 0,30-0,40, rango, 0,079-0,49)
neurológico asintomático	4,6 (IC, 2-7,2, rango, 1-14)	0,58 (IC, 0,44-0,73, rango, 0,25-0,85)
neurológico sintomático	3,8 (IC, 2,3-5,3, rango, 0-13)	0,43 (IC, 0,38-0,48, rango, 0,25-0,66)

Tabla 11. Recuento y superficie promedio de los gránulos secretorios de densidad intermedia en relación con el diagnóstico clínico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET		
GRUPO CLINICO	Nº GRANULOS ALTA DENSIDAD	AREA ( $\mu^2$ )
control asintomático	5,6 (IC, 3,5-7,7, rango, 0-11)	0,27 (IC, 0,22-0,33, rango, 0,03-1,5)
control sintomático	4,6 (IC, 3-6,1, rango, 1-17)	0,12 (IC, 0,07-0,17, rango, 0,035-0,21)
neuroológico asintomático	14,1 (IC, -1,88-30,2, rango, 0-62)	0,50 (IC, 0,07-0,92, rango, 0,1-1,5)
neuroológico sintomático	6,8 (IC, 3,4-10,1, rango, 0-26)	0,31 (IC, 0,24-0,39, rango, 0,1-0,65)

Tabla 12. Recuento y superficie promedio de los gránulos secretorios de alta densidad en relación con el diagnóstico clínico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET		
GRUPO CLINICO	Nº GRANULOS BAJA DENSIDAD	AREA ( $\mu^2$ )
control asintomático	11,6 (IC, 10,1-13, rango, 9-16)	0,30 (IC, 0,15-0,45, rango, 0,15-0,96)
control sintomático	6,7 (IC, 5,1-8,3, rango, 1-14)	0,45 (IC, 0,39-0,51, rango, 0,11-0,66)
neuroológico asintomático	4,3 (IC, 2-6,6, rango, 0-12)	0,75 (IC, 0,47-1, rango, 0,37-1,56)
neuroológico sintomático	7,6 (IC, 5,4-9,7, rango, 1-18)	0,75 (IC, 0,61-0,90, rango, 0,32-1,9)

Tabla 13. Recuento y superficie promedio de los gránulos secretorios hipodensos en relación con el diagnóstico clínico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica

<b>RESULTADOS TRAS EXAMEN MET</b>	
<b>GRUPO CLINICO</b>	<b>RECuento DE GRANULOS SECRETORIOS</b>
control asintomático	24,5 (IC, 19,3-29,7, rango, 16-36)
control sintomático	16,4 (IC, 13,6-19,2, rango, 6-29)
neurológico asintomático	23,1 (IC, 6,6-39,7, rango, 6-72)
neurológico sintomático	18,3 (IC, 14,5-22, rango, 6-43)

Tabla 14. Recuento promedio global de gránulos secretorios en relación al diagnóstico clínico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

<b>RESULTADOS TRAS EXAMEN MET</b>	
<b>GRUPO CLINICO</b>	<b>RELACION SECRETOTRANULAR</b>
control asintomático	0,101 (IC, 0,061-0,141, rango, 0,052-0,152) 1:10
control sintomático	0,106 (IC, 0,087-0,125, rango, 0,022-0,202) 1:9,4
neurológico asintomático	0,098 (IC, 0,063-0,133, rango, 0,041-0,168) 1:10,2
neurológico sintomático	0,125 (IC, 0,101-0,149, rango, 0,059-0,201) 1:8

Tabla 15. Razón entre el sumatorio de superficies granulares ( $\Sigma$  superficie de los gránulos secretorios de intermedia, baja y alta densidad) y la superficie celular, en base al diagnóstico clínico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

#### 4.4 DATOS DEL EXAMEN IHQ

El **análisis IHQ** se llevó a cabo en los 84 sujetos objeto de este estudio. Problemas técnicos insoslayables (de modo particular, artefactos en el proceso de fijación) impidieron el estudio de 24 casos. Los resultados de esta sección se limitan, por tanto, al análisis de 60 sujetos. En cerca de la mitad de las preparaciones (51,6%) fue indetectable el menor signo de NPY. En el 40% de los casos no fue posible identificar la presencia de VIP. La tabla 16 recoge la distribución global de la densidad de ambos péptidos.

<b>RESULTADOS TRAS EXAMEN IHQ</b>		
<b>PEPTIDO</b>		
<b>DENSIDAD IR</b>	<b>NPY</b>	<b>VIP</b>
ausente	31(51,7)	24(40)
escasa	5(8,3)	11(18,3)
moderada	12(20)	10(16,7)
intensa	11(18,3)	12(20)
muy intensa	1(1,7)	3(5)

Tabla 16. Densidad de la inmunorreactividad NPY y VIP con independencia de cualquier consideración clínica o diagnóstica  
Entre paréntesis, tanto por ciento  
Examen IHQ: análisis inmunohistoquímico

Las tablas 17 y 18 recogen las densidades de IR en relación al diagnóstico clínico.

DIAGNOSTICO CLINICO		ANALISIS IHQ				
		DENSIDAD NPY				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
	c.asintomático	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	-	-
	c.sintomático	21(77,7)	-	4(14,8)	2(7,5)	-
	neurol.asintomático	7(63,6)	2(18,2)	1(9,1)	-	1(9,1)
	neurol.sintomático	12(63,1)	-	4(21)	3(15,9)	-

Tabla 17. Relación entre densidad de IR NPY y diagnóstico clínico

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

Entre paréntesis, tanto por ciento

C.asintomático: paciente control asintomático

C.sintomático: paciente control sintomático

Neurol.asintomático: paciente neurológico asintomático

Neurol.sintomático: paciente neurológico sintomático

DIAGNOSTICO CLINICO		ANALISIS IHQ				
		DENSIDAD VIP				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
	c.asintomático	1(33,3)	1(33,3)		1(33,3)	
	c.sintomático	18(66,6)	2(7,4)	3(11,1)	3(11,1)	1(3,8)
	neurol.asintomático	6(54,5)	2(18,2)	2(18,2)		1(9,1)
	neurol.sintomático	12(63,2)	3(15,8)	2(10,5)	2(10,5)	-

Tabla 18. Relación entre densidad de IR VIP y diagnóstico clínico

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

C.asintomático: paciente control asintomático

C.sintomático: paciente control sintomático

Neurol.asintomático: paciente neurológico asintomático

Neurol.sintomático: paciente neurológico sintomático

## 5. ANALISIS GENERAL DE RESULTADOS EN RELACION AL ESTATUS NEUROLOGICO

### 5.1 DATOS CLINICOS

Tras los estudios diagnósticos, el **estatus neurológico** del global a estudio (n=84) quedó definido como sigue: lesionados con **afectación del componente parasimpático de la inervación vesicouretral** ( $S_2-S_4$ ), 5 sujetos (6%), lesionados con **afectación del componente simpático de la inervación vesicouretral** ( $D_{10}-L_2$ ), 5 pacientes (6%), **afectación de centros superiores** a la médula sacra y/o vías parasimpáticas (médula dorsal, cervical y encéfalo), 17 (20,2%), y **sin alteraciones neurológicas** manifiestas, 57 pacientes (67,8%).

La distribución de los **niveles de PSA** en relación al estatus neurológico aparece en la tabla 19.

ESTATUS NEUROLOGICO	PSA (ng/ml)
c.parasimpático	3,3 (IC, 2,7-3,9, rango, 2,5-3,7)
c.simpático	2,6 (IC, 0,36-4,8, rango, 0,2-4,5)
c.centros superiores	10,7 (IC, 2,5-19, rango, 0,2-52,4)
sin alteraciones	7,7 (IC, 5,3-10,2, rango, 0,1-34,3)

Tabla 19. Nivel de PSA sérico en relación al estatus neurológico

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la inervación vesicouretral ( $S_2-S_4$ ) o de la inervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la inervación vesicouretral ( $D_{10}-L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifiestas

La tabla 20 recoge el **volumen prostático medio** en relación al estatus neurológico.

<b>ESTATUS NEUROLOGICO</b>	<b>VOLUMEN PROSTATICO (cc)</b>
c.parasimpático	51,2 (IC, 30,2-72,3, rango, 41,6-81)
c.simpático	46,5 (IC, 14,7-78,4, rango, 23-90)
c.centros superiores	57,1 (39,2-74,9, rango, 15,3-140,6)
sin alteraciones	68,6 (IC, 57,8-79,4, rango, 8,12-175)

Tabla 20. Volumen prostático ecográfico (ECO transrectal) en relación al estatus neurológico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la innervación vesicouretral ( $S_2$ - $S_4$ ) o de la innervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la innervación vesicouretral ( $D_{10}$ - $L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifestadas

## 5.2 DATOS ESTRUCTURALES BASICOS: MICROSCOPIA OPTICA

Los resultados del análisis a **microscopía óptica** y su vinculación con el estatus neurológico figuran en la tabla 21.



ESTATUS NEUROLOGICO	HALLAZGOS TRAS EXAMEN BAJO MICROSCOPIA OPTICA	
	DCO.HISTOLOGICO	
	HBP	NORMAL
c.parasimpático	4(80)	1(20)
c.simpático	3(60)	2(40)
c.centros superiores	4 (82,3)	3(17,7)
sin alteraciones	46 (83,7)	9(16,3)

Tabla 21. Diagnóstico histológico básico (HBP o normalidad) en relación al estatus neurológico

Entre paréntesis, tanto por ciento

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la inervación vesicouretral ( $S_2-S_4$ ) o de la inervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la inervación vesicouretral ( $D_{10}-L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifiestas

La distribución del **IVP** en función del estatus neurológico aparece en la tabla 22.

ESTATUS NEUROLOGICO	RESULTADOS TRAS EXAMEN BAJO MICROSCOPIA OPTICA
	IVP
c.parasimpático	11 (IC, 3,3-18,6, rango, 5-19)
c.simpático	11,8 (IC, 6,7-16,8, rango, 7-18)
c.centros superiores	8,2 (IC, 5-11,6, rango, 1-21)
sin alteraciones	12,5 (IC, 10,1-15, rango, 3-37)

Tabla 22. IVP en relación al estatus neurológico

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la inervación vesicouretral ( $S_2$ - $S_4$ ) o de la inervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la inervación vesicouretral ( $D_{10}$ - $L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifiestas

El resultado de enfrentar la **relación epitelio-estromal** y los diferentes diagnósticos neurológicos figura en la tabla 23.

RESULTADOS TRAS EXAMEN BAJO MICROSCOPIA OPTICA	
ESTATUS NEUROLÓGICO	REL.EPITELIO-ESTROMAL
c.parasimpático	0,23 (IC, 0,011-0,45, rango, 0,066-0,47) 1:4,3
c.simpático	0,17 (IC, -0,12-0,47, rango, 0,0169-0,60) 1:5,8
c.centros superiores	0,13 (IC, 0,042-0,216, rango, 0,004-0,58) 1:7,7
sin alteraciones	0,23 (IC, 0,16-0,29, rango, 0,006-1,11) 1:4,3

Tabla 23. Relación epitelio-estromal en base al estatus neurológico. La columna de la derecha expresa la relación epitelio-estromal en forma de razón. Así, una razón 1:4 indica la presencia de una parte de epitelio por cada cuatro partes de estroma

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

### 5.3 DATOS ULTRAESTRUCTURALES: MET

Los valores del **área nuclear** promedio (y los diámetros nucleares máximo y mínimo), **área celular** (y los diámetros celulares máximo y mínimo), **relación núcleo-citoplasmática**, **distancia núcleo-luminal** y **longitud de la membrana polar luminal** de las células epiteliales en función del estatus neurológico final, aparecen en las tablas 24, 25 y 26.

El número promedio de **microvillis por cada  $5\mu$  de superficie** celular luminal y su **longitud media**, se recoge en la tabla 27 junto al diagnóstico neurológico. El número promedio de **gránulos secretorios** (de densidad intermedia, alta y baja) situados sobre la tangente al polo nuclear apical, y sus respectivas superficies, y la **relación secretogranular** promedio en función del estatus neurológico, se recogen en las tablas 26, 27, 28 y 29.

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET			
ESTATUS NEUROLÓGICO	AREA NUCLEAR ( $\mu^2$ )	DIAMETRO MAX. ( $\mu$ )	DIAMETRO MIN. ( $\mu$ )
c. parasimpático	24,1 (IC, 15,6-32,6, rango, 16,7-35,4)	6,7 (IC, 5,5-7,8, rango, 5,8-8,2)	4,6 (IC, 3,7-5,4, rango, 3,8-5,7)
c. simpático	19,9 (IC, 15,4-24,3, rango, 15,6-23,8)	6,4 (IC, 5,6-7,3, rango, 5,5-7,4)	4 (IC, 3,3-4,6, rango, 3,6-4,7)
c. centros superiores	21,1 (IC, 17,3-25, rango, 11,9-34)	6,6 (IC, 6-7,1, rango, 5,2-8,6)	3,9 (IC, 3,6-4,3, rango, 2,9-5,1)
sin alteraciones	18,5 (IC, 17,1-25, rango, 11,9-34)	6 (IC, 5,7-6,3, rango, 4,1-8,5)	3,8 (IC, 3,6-4,1, rango, 1,9-5,3)

Tabla 24. Principales dimensiones nucleares y su relación con el estatus neurológico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET				
ESTATUS NEUROLÓGICO	AREA CELULAR ( $\mu^2$ )	DIAMETRO MAX. ( $\mu$ )	REL. NUCLEO-CITOPLASMA	DIAMETRO MIN. ( $\mu$ )
c. parasimpático	81,1 (IC, 25,1-137, rango, 38,9-131,5)	15,5 (IC, 11,4-19,7, rango, 12,9-21,1)	0,38 (IC, 0,12-0,63, rango, 0,13-0,59) 1:2,6	6,9 (IC, 3,1-10,7, rango, 4-10,9)
c. simpático	91,3 (IC, 63,5-119,1, rango, 53,6-107,5)	17,6 (IC, 14-21,1, rango, 14,4-20,8)	0,23 (IC, 0,11-0,36, rango, 0,15-0,40) 1:4,3	7,2 (IC, 5,7-8,7, rango, 5,3-8,7)
c. centros superiores	76,3 (IC, 64,1-88,5, rango, 36,8-139,8)	15,7 (IC, 14,4-17,1, rango, 10,5-19,5)	0,28 (IC, 0,24-0,32, rango, 0,16-0,38) 1:3,5	6,9 (IC, 6,2-7,6, rango, 4,8-10,7)
sin alteraciones	71,7 (IC, 63,2-80,2, rango, 29,3-139,2)	14,8 (IC, 14-15,7, rango, 10,1-24,3)	0,29 (IC, 0,26-0,32, rango, 0,12-0,61) 1:3,4	6,6 (IC, 6,1-7,1, rango, 4,1-11,1)

Tabla 25. Principales dimensiones celulares y relación nucleo-citoplasmática, y su relación con el estatus neurológico

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET		
ESTATUS NEUROLÓGICO	DIST.NUCLEO-LUMINAL ( $\mu$ )	LONGITUD MEMBRANA POLAR LUMINAL ( $\mu$ )
c.parasimpático	6,9 (IC, 3,7-10, rango, 5-11)	11,9 (IC, 5-18,9, rango, 7,9-18,5)
c.simpático	7,8 (IC, 5,3-10,3, rango, 5,3-10,1)	11,4 (IC, 8,8-14, rango, 8,3-13,4)
c.centros superiores	7 (IC, 5,9-8,2, rango, 3,5-10,8)	11,8 (IC, 10-13,6, rango, 6,4-17,1)
sin alteraciones	6,6 (IC, 5,7-7,4, rango, 2,1-14,6)	11,5 (IC, 10,1-12,8, rango, 3-24,4)

Tabla 26. Columna izquierda: distancia media desde la membrana nuclear hasta el punto más remoto del polo celular luminal en relación al estatus neurológico. Columna de la derecha: longitud media de la membrana polar luminal en relación al estatus neurológico

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET		
ESTATUS NEUROLÓGICO	Nº MICROVILLIS	LONGITUD MICROVILLIS ( $\mu$ )
c.parasimpático	3,4 (IC, -1-7,8, rango, 0-8)	0,34 (IC, 0,28-0,40, rango, 0,3-0,43)
c.simpático	5,4 (IC, 0,8-9,9, rango, 1-9)	0,52 (IC, 0,29-0,74, rango, 0,39-0,82)
c.centros superiores	11 (IC, 7,7-14,2, rango, 2.21)	0,31 (IC, 0,27-0,35, rango, 0,2-0,48)
sin alteraciones	8,8 (IC, 7,4-10,2, rango, 0-19)	0,3 (IC, 0,28-0,31, rango, 0,2-0,47)

Tabla 27. Examen a gran aumento (12.000x) Número de microvillis y su longitud en función del estatus neurológico

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la micción ( $S_2-S_4$ ) o de la inervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la micción ( $D_{10}-L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar (médula dorsal, cervical y/o encéfalo)

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET		
ESTATUS NEUROLOGICO	Nº GRANULOS DENSIDAD INTERMEDIA	AREA ( $\mu^2$ )
c.parasimpático	2,3 (rango, 0-5)	0,5 (rango, 0,45-0,56)
c.simpático	5,8 (IC, -1-12,6, rango, 2-14)	0,53 (IC, 0,25-0,81, rango, 0,25-0,85)
c.centros superiores	5,1 (IC, 3-7,2, rango, 0-13)	0,43 (IC, 0,36-0,51, rango, 0,25-0,66)
sin alteraciones	4,9 (IC, 3,7-6, rango, 0-15)	0,36 (IC, 0,31-0,42, rango, 0,079-0,85)

Tabla 28. Recuento de gránulos de densidad intermedia y área promedio de los gránulos en relación al estatus neurológico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

RESULTADOS TRAS EXAMEN MET		
ESTATUS NEUROLOGICO	Nº GRANULOS ALTA DENSIDAD	AREA ( $\mu^2$ )
c.parasimpático	3 (rango, 1-5)	0,28 (rango, 0,1-0,65)
c.simpático	5,2 (IC, 1,5-8,8, rango, 2-10)	0,75 (IC, 0,11-1,4, rango, 0,2-1,5)
c.centros superiores	15,5 (IC, 4,7-26,2, rango, 0-62)	0,25 (IC, 0,18-0,31, rango, 0,1-0,46)
sin alteraciones	4,6 (IC, 3,4-5,9, rango, 0-22)	0,22 (IC, 0,18-0,27, rango, 0,031-0,54)

Tabla 29. Recuento de gránulos de alta densidad y área promedio de los gránulos en relación al estatus neurológico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

ESTATUS NEUROLÓGICO	RESULTADOS TRAS EXAMEN MET	
	Nº GRANULOS BAJA DENSIDAD	AREA ( $\mu^2$ )
c.parasimpático	8 (rango, 2-11)	1,06 (rango, 0,6-1,9)
c.simpático	1,6 (IC, 0,48-2,7, rango, 0-2)	1,13 (IC, 0,65-1,6, rango, 0,6-1,5)
c.centros superiores	6,8 (IC, 4,5-9,2, rango, 1-18)	0,65 (IC, 0,47-0,82, rango, 0,32-1,37)
sin alteraciones	8 (IC, 6,7-9,3, rango, 1-17)	0,47 (IC, 0,41-0,54, rango, 0,11-1,13)

Tabla 30. Recuento de gránulos de baja densidad y área promedio de los gránulos en relación al estatus neurológico

IC: intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Examen MET: morfometría bajo microscopía electrónica de transmisión

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la innervación vesicouretral ( $S_2-S_4$ ) o de la innervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la innervación vesicouretral ( $D_{10}-L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifestadas



ESTATUS NEUROLÓGICO	RELACION SECRETOGRANULAR
c.parasimpático	0,088 (rango, 0,072-0,104) 1:11,3
c.simpático	0,092 (IC, 0,033-0,151, rango, 0,041-0,135) 1:10,8
c.centros superiores	0,144 (IC, 0,118-0,171, rango, 0,071-0,201) 1:7
sin alteraciones	0,103 (IC, 0,089-0,117, rango, 0,022-0,203) 1:9,7

Tabla 31. Razón entre el sumatorio de superficies granulares ( $\Sigma$  superficie de los gránulos secretorios de intermedia, baja y alta densidad) y la superficie celular, en base al estatus neurológico. En la columna de la derecha aparecen las razones (n:n<sub>i</sub>) entre el  $\Sigma$  de las áreas granulares y la superficie celular. Una razón 1:7 indica que cada parte de superficie granular acompaña a 7 partes de citoplasma. C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la innervación vesicouretral (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>) o de la innervación parasimpática de la próstata  
C.simpático: compromiso del centro simpático de la innervación vesicouretral (D<sub>10</sub>-L<sub>2</sub>)  
C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar  
Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifiestas

#### 5.4 DATOS DEL EXAMEN IHQ

Las tablas 32 y 33 recogen la distribución de la densidad IR en relación al estatus neurológico.

		ANÁLISIS IHQ				
		DENSIDAD NPY				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
ESTATUS NEUROLÓGICO	c. parasimpático	1(50)	-	-	1(50)	-
	c. simpático	-	-	5(100)	-	-
	c. centros superiores	3(37,5)	-	3(37,5)	2(25)	-
	sin alteraciones	27(60)	5(11,1)	4(8,9)	8(17,8)	1(2,2)

Tabla 32. Densidad de IR NPY en relación al ESTATUS neurológico

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

Entre paréntesis, tanto por ciento

C. parasimpático: compromiso del centro sacro de la micción ( $S_2-S_4$ ) o de la inervación parasimpática de la próstata

C. simpático: compromiso del centro simpático de la micción ( $D_{10}-L_2$ )

C. centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar (médula dorsal, cervical y/o encéfalo)

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifestadas

		ANÁLISIS IHQ				
		DENSIDAD VIP				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
ESTATUS NEUROLÓGICO	c. parasimpático	1(50)	-	-	1(50)	-
	c. simpático	-	-	4(80)	1(20)	-
	c. centros superiores	3(37,5)	-	-	4(50)	1(12,5)
	sin alteraciones	20(44,4)	11(24,4)	6(13,4)	6(13,4)	2(4,4)

Tabla 33. Densidad de IR VIP en relación al ESTATUS neurológico

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

### 5.5 FACTOR EDAD

Cuarenta y un sujetos (48,8%) integraron el grupo de **edad igual o inferior a 65 años**, en tanto 43 (51,2%) constituyeron el de **edad superior a los 65 años**. La distribución entre estos dos grandes grupos etarios **en función de la clínica** (grupos control asintomático, control sintomático, neurológico asintomático y neurológico sintomático), fue similar, no detectándose diferencias de significación estadística ( $p=0,73$ ). La distribución **en función del estatus neurológico no fue homogénea** dado que la edad de todos los sujetos con compromiso simpático fue inferior a los 65 años. Como era de prever, dados los vínculos entre el PSA y la edad,<sup>154</sup> se detectaron diferencias no atribuibles al azar ( $p=0,009$ ) en el análisis comparativo del PSA de los dos grupos etarios. Por el contrario, no se detectaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en lo referente al resto de variables críticas (volumen prostático ecográfico, IVP, relación epitelio-estromal, relación secretogranular y densidad de IR).

## 6. ANALISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS

### 6.1 DATOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS EN RELACION AL DIAGNOSTICO CLINICO

La mediana del nivel de PSA en el grupo neurológico sintomático triplicó la de su contrapartida control (tabla 3). En esta experiencia, la relación epitelio-estromal de los individuos asintomáticos -neurológicos y controles- fue superior a la de los pacientes sintomáticos: en otras palabras, en ausencia de síntomas se detectaron próstatas predominantemente fibrosas, esto es, relaciones epitelio-estromales bajas.

Las principales dimensiones analizadas tras el estudio morfométrico bajo MET (superficies nuclear y celular) fueron superiores en los pacientes asintomáticos (controles y neurológicos). De modo similar, esas dimensiones fueron discretamente superiores en los pacientes neurológicos en relación a sus contrapartidas control (tablas 7, 8, 9 y 10).

Se detectaron diferencias notables en el recuento y superficie de los gránulos secretorios de los pacientes sintomáticos y asintomáticos (tablas 11, 12, 13 y 14). Sin embargo, la relación secretogranular -el cociente entre el sumatorio de las superficies granulares y la superficie celular- fue muy similar en los cuatro grupos clínicos (tabla 15).

## 6.2 DATOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS EN RELACION AL ESTATUS NEUROLOGICO

La tabla 34 enumera los poderes de contraste para 63 comparaciones de medias (las de mayor relevancia) en las cuales no se detectó significación estadística.

<b>MEDIAS COMPARADAS (media 1/ media 2)</b>	<b>PODER DE CONTRASTE</b>
PSA $\leq$ 65 años/PSA $>$ 65 años	76,7
Volumen prostático $\leq$ 65 años/volumen prostático $>$ 65 años	69,4
IVP $\leq$ 65 años/IVP $>$ 65 años	84,8
REE $\leq$ 65 años/REE $>$ 65 años	96,1
PSA en sujetos con c.centros superiores/PSA en sujetos con c.simpático	53,7
PSA en sujetos con c.centros superiores/PSA en sujetos con c.parasimpático	82,2
PSA en sujetos con c.centros superiores/PSA en sujetos sin alteraciones neurológicas	88,8
PSA en sujetos con c.simpático/PSA sin alteraciones neurológicas	100
PSA en sujetos con c.parasimpático/PSA en sujetos sin alteraciones neurológicas	94,5

PSA en sujetos con c.simpático/PSA en sujetos con c.parasimpático	96,7
Volumen prostático en sujetos sin alteraciones neurológicas/volumen prostático en sujetos con c.simpático	58,6
Volumen prostático en sujetos sin alteraciones neurológicas/volumen prostático en sujetos con c.parasimpático	53,6
Volumen prostático en sujetos sin alteraciones neurológicas/volumen prostático en sujetos con c.centros superiores	78,5
Volumen prostático en sujetos con c.simpático/volumen prostático en sujetos con c.centros superiores	88,6
Volumen prostático en sujetos con c.parasimpático/volumen prostático en sujetos con c.centros superiores	92,5
Volumen prostático en sujetos con c.parasimpático/volumen prostático en sujetos con c.simpático	94,6
IVP en sujetos sin alteraciones neurológicas/IVP en sujetos con c.simpático	93,3
IVP en sujetos sin alteraciones neurológicas/IVP en sujetos con c.parasimpático	92,7
IVP en sujetos sin alteraciones/IVP en sujetos con c.centros superiores	57,1
IVP en sujetos con c.simpático/IVP en sujetos con c.centros superiores	68,7
IVP en sujetos con c.parasimpático/IVP en sujetos con c.centros superiores	86,4

REE en sujetos con c.parasimpático/REE en sujetos con c.simpático	93,8
REE sin alteraciones/REE c.simpático	93
REE en sujetos sin alteraciones neurológicas/REE en sujetos con c.parasimpático	97,4
REE en sujetos sin alteraciones neurológicas/REE en sujetos con c.centros superiores	50,1
REE en sujetos con c.simpático/REE en sujetos con c.centros superiores	93,8
REE en sujetos con c.parasimpático/REE en sujetos con c.centros superiores	97,2
RNC en sujetos con c.parasimpático/RNC en sujetos con c.simpático	72,2
RNC en sujetos sin alteraciones neurológicas/RNC en sujetos con c.simpático	77
RNC en sujetos sin alteraciones neurológicas/RNC en sujetos con c.parasimpático	85
RNC en sujetos sin alteraciones neurológicas/RNC en sujetos con c.centros superiores	95,6
RNC en sujetos con c.simpático/RNC en sujetos con c.centros superiores	82,8
RNC en sujetos con c.parasimpático/RNC en sujetos con c.centros superiores	82,3
Nº microvillis en sujetos con c.parasimpático/nº microvillis en sujetos con c.simpático	86

Nº microvillis en sujetos sin alteraciones neurológicas/nº microvillis en sujetos con c.simpático	50,9
Nº microvillis en sujetos sin alteraciones neurológicas/nº microvillis en sujetos con c.parasimpático	87,4
Nº microvillis en sujetos con c.simpático/nº microvillis en sujetos con c.centros superiores	70,5
Nº microvillis en sujetos con c.parasimpático/nº microvillis en sujetos con c.centros superiores	98,9
Longitud microvillis en sujetos sin alteraciones neurológicas/longitud microvillis en sujetos con c.parasimpático	62,3
Longitud microvillis en sujetos con c.parasimpático/longitud microvillis en sujetos con c.centros superiores	82,9
Longitud microvillis en sujetos sin alteraciones neurológicas/longitud microvillis en sujetos con c.centros superiores	92,7
RSG en sujetos con c.parasimpático/RSG en sujetos con c.simpático	96,5
RSG en sujetos sin alteraciones neurológicas/RSG en sujetos con c.simpático	91,9
RSG en sujetos sin alteraciones neurológicas/RSG en sujetos con c.parasimpático	86,4
RSG en sujetos sin alteraciones neurológicas/RSG en sujetos con c.centros superiores	83,8



RSG en sujetos con c.parasimpático/RSG en sujetos con c.centros superiores	80,2
PSA en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/PSA en sujetos sin alteraciones neurológicas	97,2
Vol.prostático en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/vol.prostático en sujetos sin alteraciones neurológicas	51,8
REE en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/REE en sujetos sin alteraciones neurológicas	67,7
RNC en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/PSA en sujetos sin alteraciones neurológicas	97,3
Nº microvillis en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/PSA en sujetos sin alteraciones neurológicas	94,6
Area celular en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/área celular en sujetos sin alteraciones neurológicas	77,3
Longitud membrana polo luminal en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/longitud membrana polo luminal en sujetos sin alteraciones neurológicas	95,6
IVP en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/IVP en sujetos sin alteraciones neurológicas	54,7
RSG en sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica/RSG en sujetos sin alteraciones neurológicas	51,1
IVP en próstatas con signos de HBP/IVP próstata sin signos de HBP	92

Area nuclear en próstatas con signos de HBP/área nuclear próstata sin signos de HBP	85
RNC en próstatas con signos de HBP/RNC próstatas sin signos de HBP	61,4
Longitud membrana polo luminal en próstatas con signos de HBP/longitud membrana polo luminal próstatas sin signos de HBP	88,1
Distancia núcleo-luminal en próstatas con signos de HBP/distancia núcleo-luminal próstatas sin signos de HBP	55,9
Nº microvillis en próstatas con signos de HBP/nº microvillis próstatas sin signos de HBP	67,7
Longitud microvillis en próstatas con signos de HBP/longitud microvillis próstatas sin signos de HBP	85,5

Tabla 34. Poder de contraste (o error tipo  $\beta$ ) para la muestra, en el análisis de aquellas comparaciones de medias donde la diferencia no alcanzó significación estadística. Se consideran aceptables poderes iguales o superiores a 80.

REE: relación epitelio-estromal

RNC: relación núcleo-citoplasmática

RSG: relación secretogranular

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la innervación vesicouretral ( $S_2$ - $S_4$ ) o de la innervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la innervación vesicouretral ( $D_{10}$ - $L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifiestas

El ANOVA no detectó diferencias de significación estadística en los niveles de **PSA** en relación al estatus neurológico ( $p=0,30$ ). La figura 28 representa las medias de PSA para cada grupo, así como los intervalos de confianza para el 95% de las observaciones.

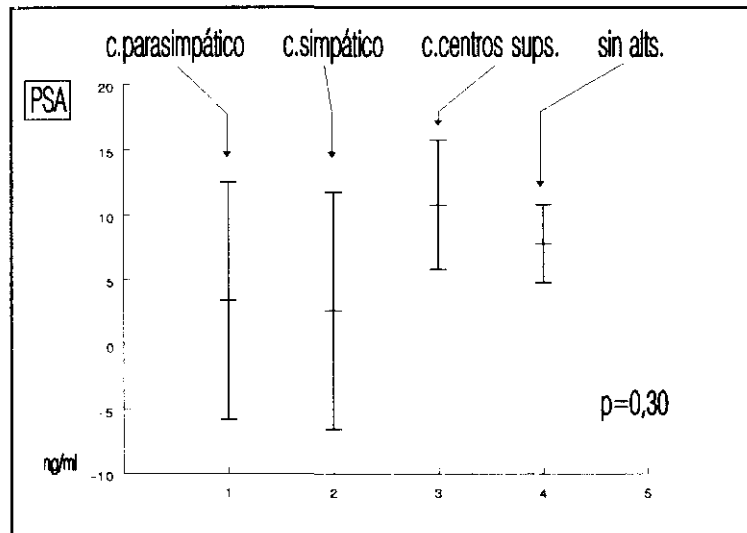


Figura 28. ANOVA del PSA en relación al estatus neurológico. Aunque existieron diferencias entre las lesiones parasimpáticas y simpáticas, y el resto de supuestos, estas no alcanzaron significación estadística

Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,35$ ) en el análisis comparativo de los **volúmenes prostáticos** estimados mediante ECO transrectal de los pacientes encuadrados en cada grupo diagnóstico (fig.29).

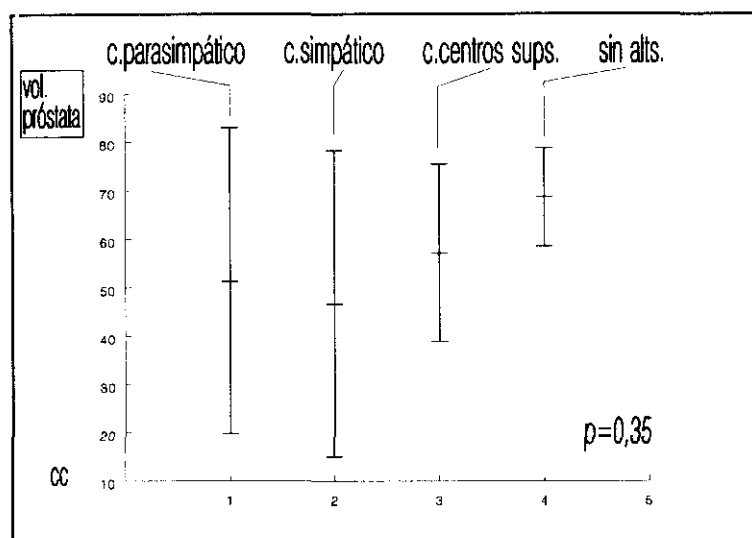


Figura 29. ANOVA del volumen prostático ecográfico en relación al estatus neurológico. Si bien existieron diferencias, estas no alcanzaron significación estadística

La distribución del **diagnóstico histológico** (HBP o normalidad) en función del estatus neurológico no difirió significativamente ( $p=0,6$ ). En cualquiera de los supuestos, el porcentaje de sujetos afectados por HBP fue igual o superior al 60%. Los detalles de esta fase del estudio figuran en la tabla 21 y en la ilustración número 30.

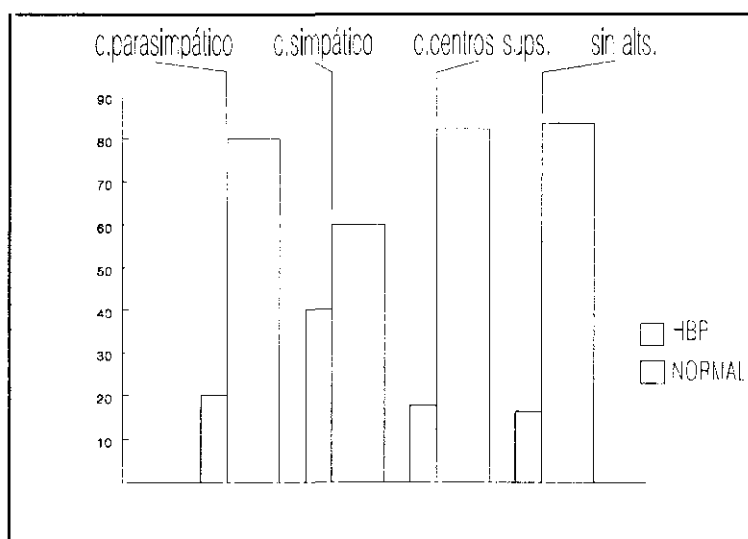


Figura 30. Proporción de próstatas afectadas por HBP en función del estatus neurológico

No aparecieron diferencias en el estudio comparativo del **IVP** ( $p=0,33$ ) y **relación epitelio-estromal** ( $p=1,0$ ), respectivamente, en función del estatus neurológico. Los pormenores estadísticos de esta secuencia del estudio (ANOVA para un solo factor) aparecen en las tablas 22 y 23, y figuras 31 y 32.

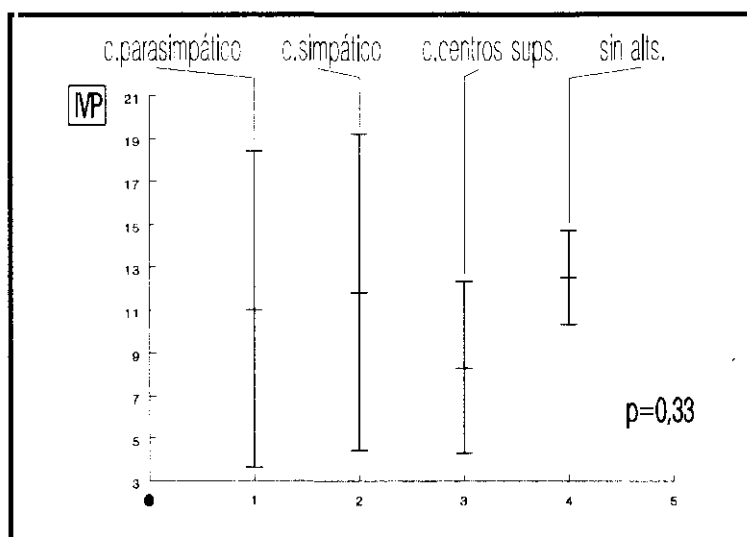


Figura 31. IVP en relación al estatus neurológico. Las diferencias no adquirieron significación estadística

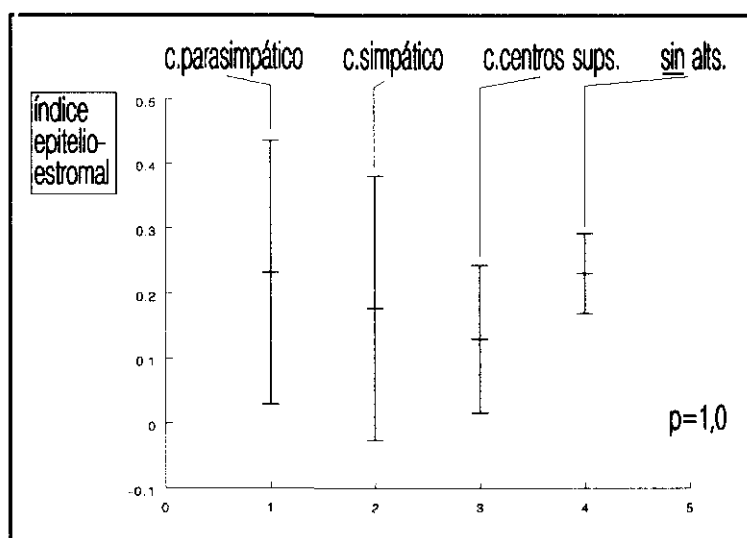


Figura 32. ANOVA de la relación epitelio-estromal en relación al ESTATUS neurológico. Las diferencias entre categorías no alcanzaron significación estadística

Ni el **área nuclear** (tabla 24 y figura 33) ni los **diámetros mayor y menor de los núcleos** difirieron de modo estadísticamente significativo en los 4 grupos diagnósticos (compromiso parasimpático, compromiso simpático, compromiso supranuclear y sin

alteraciones neurológicas). Tampoco el **área celular** (tabla 25 y figura 34) **ni los diámetros mayor y menor** de los sujetos encuadrados en los 4 grupos diagnósticos resultaron significativamente diferentes. Consecuentemente, no se detectaron diferencias de significación estadística entre las **relaciones núcleo-citoplasmáticas** de esos grupos (tabla 25 y figura 35).

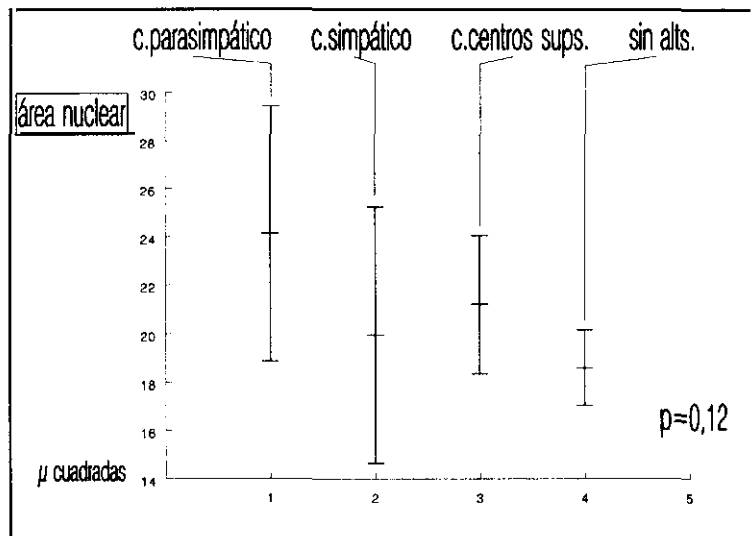


Figura 33. ANOVA del área nuclear en relación al ESTATUS neurológico. Las diferencias no adquirieron significación estadística

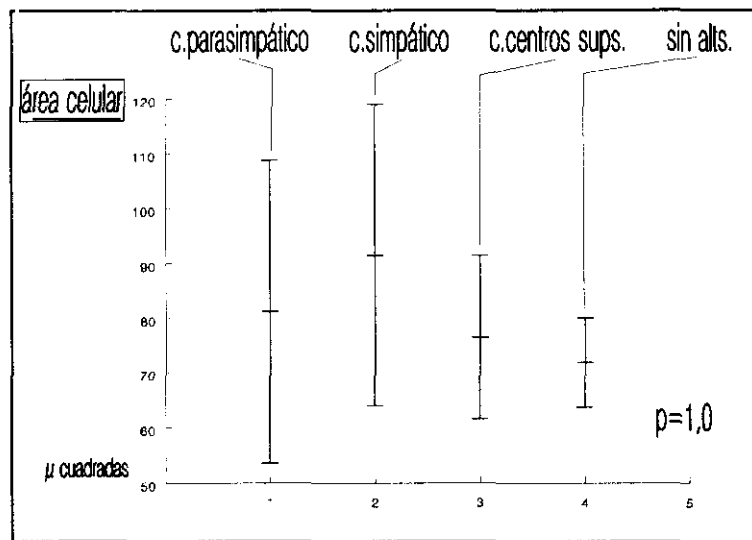


Figura 34. ANOVA del área celular en relación al ESTATUS neurológico. No se detectaron diferencias no atribuibles al azar

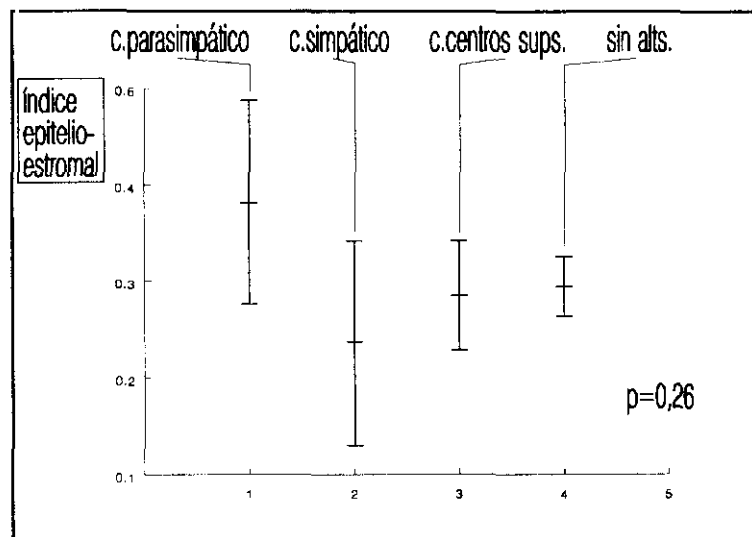


Figura 35. ANOVA de la relación nucleocitoplasmática en base al ESTATUS neurológico



Ni la **distancia núcleo-luminal**, ni la **longitud promedio de la membrana polar luminal** difirieron de modo estadísticamente significativo entre los 4 grupos diagnósticos (tabla 26, y figuras 36 y 37).

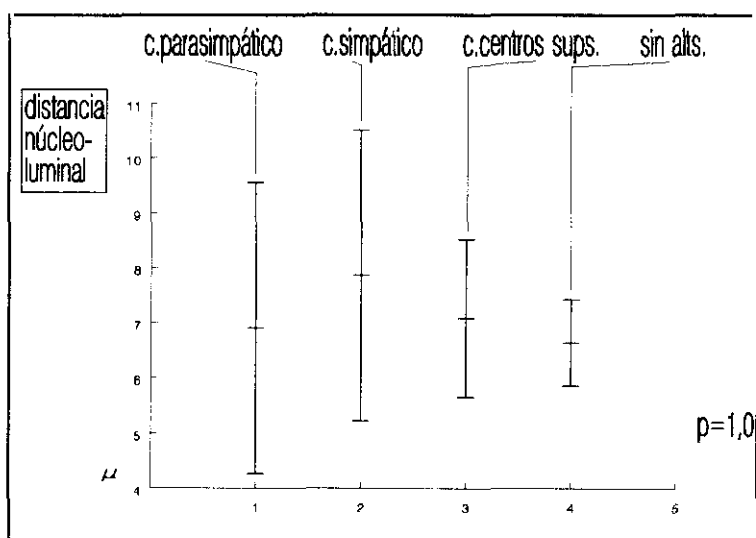


Figura 36. ANOVA de la distancia núcleo-luminal en relación al ESTATUS neurológico. No se detectaron diferencias de significación estadística

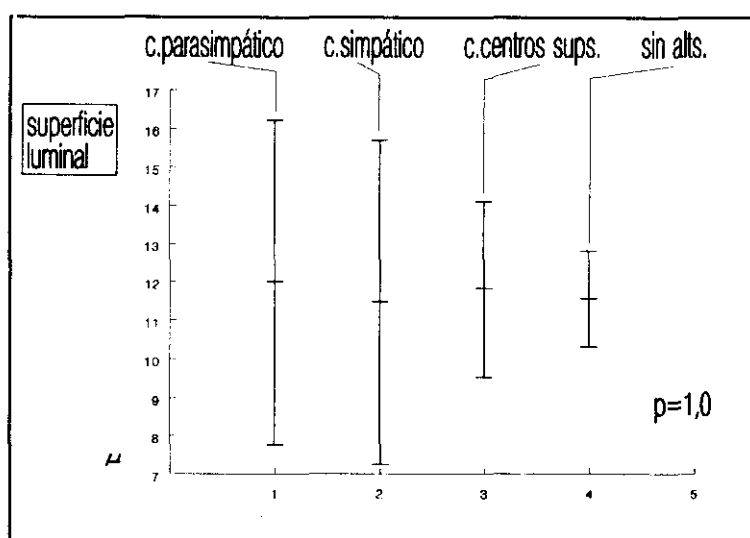


Figura 37. ANOVA de la superficie luminal en relación al ESTATUS neurológico

En líneas generales, el número promedio de **microvillis** por cada  $5\mu$  de superficie celular fue similar cuando se contempló el estatus neurológico (tabla 27). No obstante, se detectaron diferencias significativas ( $p=0,023$ ) entre los sujetos con lesiones de los centros superiores y aquellos con compromiso parasimpático (fig.38). Además, la **longitud media** de los microvillis de los sujetos con diagnóstico de **compromiso simpático** (tabla 27 y fig.39) resultó significativamente superior a la del resto ( $p<0,01$ ).

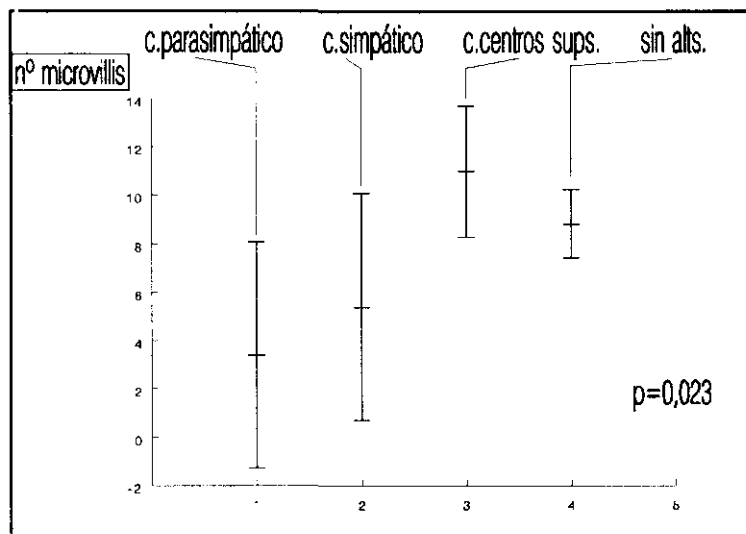


Figura 38. ANOVA del recuento promedio de microvillis en base al ESTATUS neurológico

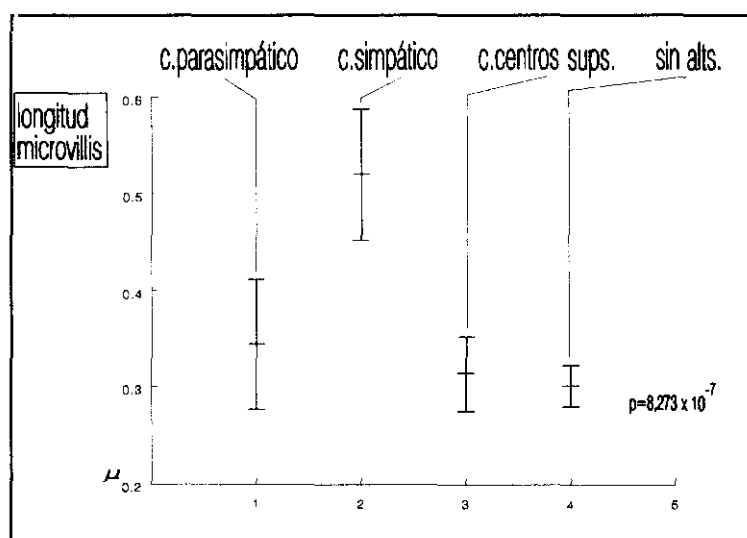


Figura 39. Longitud promedio de los microvillis en relación al ESTATUS neurológico

El número promedio de gránulos secretorios de **densidad electrónica intermedia** fue similar para todos los grupos diagnósticos (tabla 28 y figura 40).

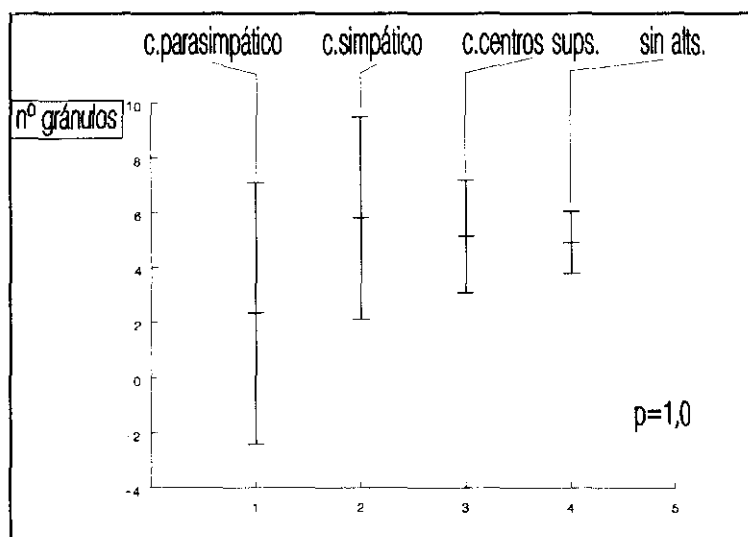


Figura 40. ANOVA del recuento promedio de gránulos de secreción de densidad electrónica intermedia en relación al ESTATUS neurológico

Por el contrario, cuando se compararon los recuentos de **gránulos de alta densidad electrónica**, se detectaron diferencias no atribuibles al azar entre los sujetos con compromiso de centros superiores y con compromiso simpático ( $p < 0,05$ ), y entre los primeros y los individuos considerados normales desde el punto de vista neurológico ( $p < 0,01$ ). De modo similar, se pusieron de manifiesto diferencias de significación estadística en el recuento de **gránulos de baja densidad electrónica**, entre los sujetos con compromiso simpático y los considerados normales ( $p < 0,05$ ), y entre los primeros y aquellos con lesiones de centros superiores ( $p < 0,05$ ). Las tablas 29 y 30, y las figuras 41 y 42 recogen los detalles.

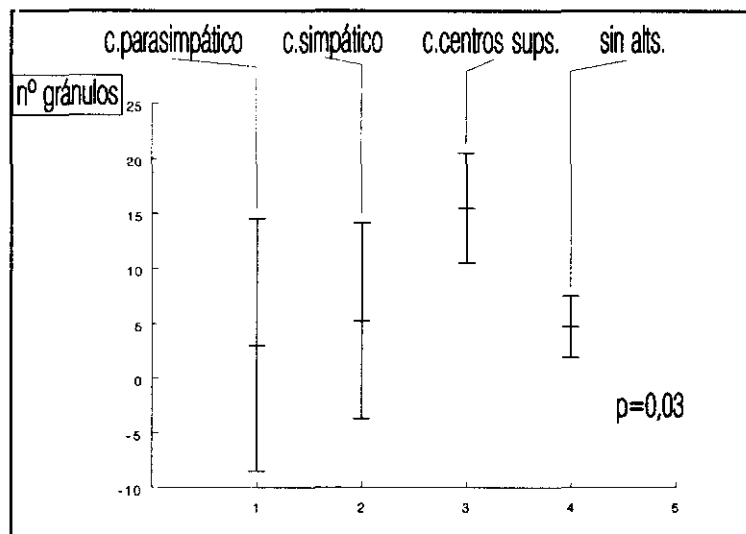


Figura 41. ANOVA del recuento promedio de gránulos secretorios de alta densidad electrónica en relación al ESTATUS neurológico. Las diferencias alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

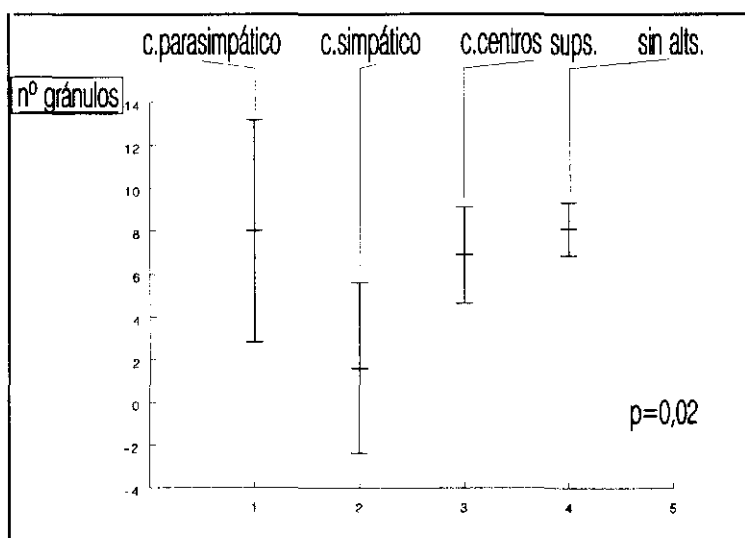


Figura 42. ANOVA del recuento promedio de gránulos secretorios de baja densidad electrónica en relación al ESTATUS neurológico. Las diferencias alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías.

Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

En lo referente al **área granular**, no se identificaron diferencias en el área promedio de los gránulos de densidad intermedia (tabla 28 y fig.43).

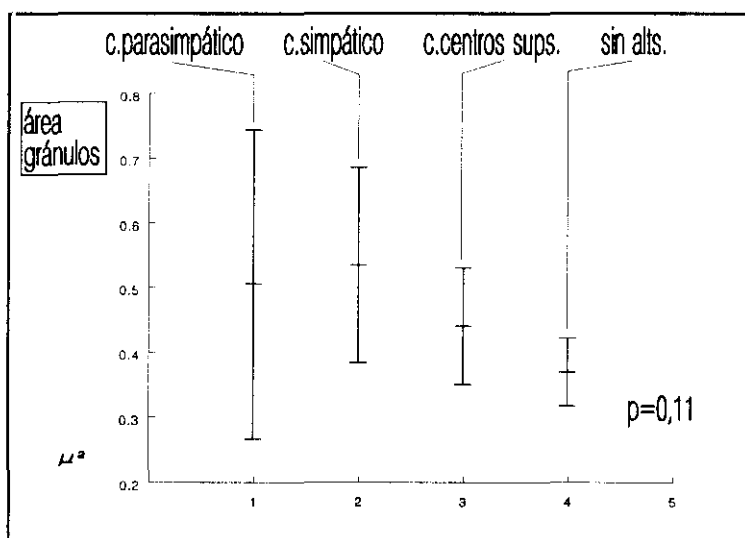


Figura 43. ANOVA del área promedio de los gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación al ESTATUS neurológico. Las diferencias no alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

Sin embargo, se pusieron en evidencia diferencias estadísticamente significativas en el área de los gránulos de alta y baja densidad electrónica. En todos los supuestos, el área de los gránulos secretorios de los sujetos diagnosticados de compromiso simpático fue superior a la del resto (tablas 29 y 30, y fig.44 y 45).

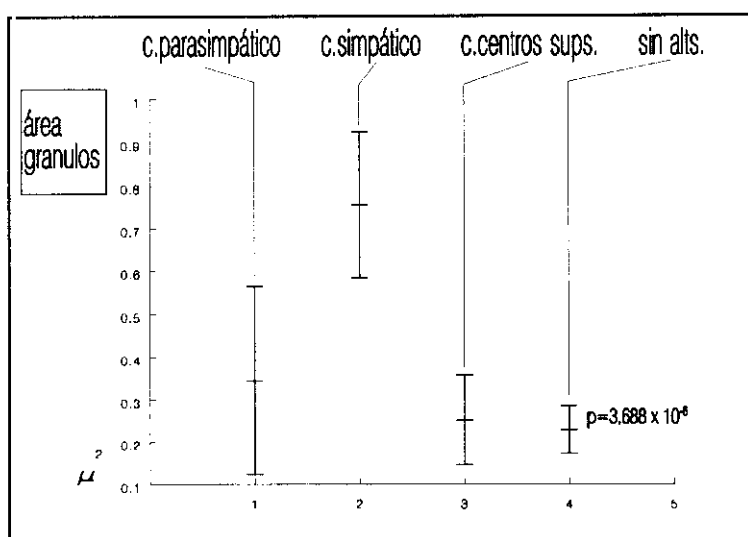


Figura 44. ANOVA del área promedio de los gránulos secretorios de alta densidad electrónica en relación al ESTATUS neurológico. Las diferencias adquirieron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías.

Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones



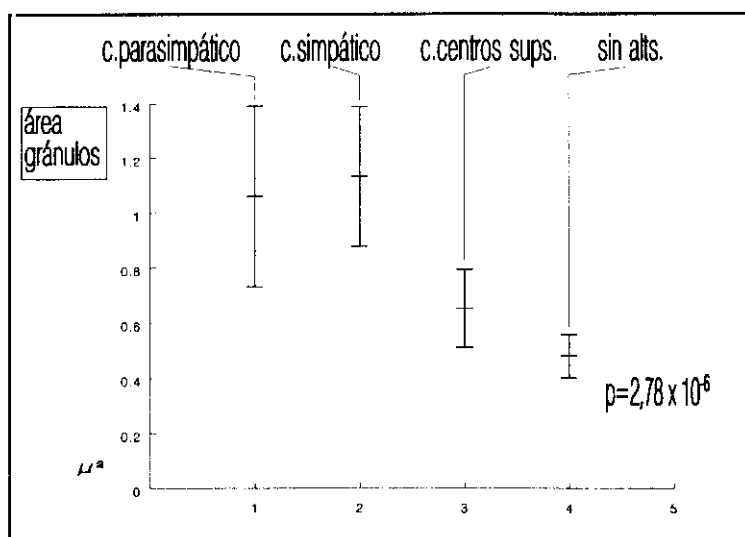


Figura 45. ANOVA del área de los gránulos de baja densidad electrónica en relación al ESTATUS neurológico. Las diferencias alcanzaron una elevada significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

La **relación secretogranular** fue similar en todos los supuestos. No obstante, aparecieron diferencias no atribuibles al azar ( $p=0,02$ ) entre los sujetos con compromiso supranuclear y los considerados normales. El detalle del proceso estadístico de esta fase del estudio (ANOVA) aparece en la tabla 29.

Las tablas 32 y 33 recogen la distribución de la densidad de la IR NPY y VIP en relación al ESTATUS neurológico. En ambos casos, las diferencias entre unos y otros grupos diagnósticos fueron abultadas. No obstante, y dados algunos tamaños muestrales, no fue

posible llevar a cabo un proceso estadístico formal en esta fase del análisis.

Una vez colapsadas las cinco categorías en dos, las diferencias entre unos y otros grupos diagnósticos en lo referente a la IR NPY fueron notables, pero no alcanzaron significación estadística ( $p=0,064$ ). El resultado fue similar tras el análisis de la IR VIP (diferencias no significativas entre los diferentes grupos diagnósticos,  $p=0,28$ ). Las tablas 34 y 35 recogen los pormenores de esta fase del análisis.

		ANÁLISIS IHQ	
		DENSIDAD NPY	
		ausente	presente
ESTATUS NEUROLÓGICO	c.parasimpático	1(50)	1(50)
	c.simpático	-	5(100)
	c.centros superiores	3(37,5)	5(62,5)
	sin alteraciones	27(60)	18(40)

Tabla 34. Densidad IR NPY (ausente o presente) en relación al ESTATUS neurológico

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

C.parasimpático: compromiso del centro sacro de la innervación vesicouretral ( $S_2-S_4$ ) o de la innervación parasimpática de la próstata

C.simpático: compromiso del centro simpático de la innervación vesicouretral ( $D_{10}-L_2$ )

C.centros superiores: compromiso de centros superiores a la médula lumbar (médula dorsal, cervical y/o encéfalo)

Sin alteraciones: sin alteraciones neurológicas manifiestas

ESTATUS NEUROLOGICO		ANALISIS IHQ	
		DENSIDAD VIP	
		ausente	presente
	c.parasimpático	1(50)	1(50)
	c.simpático	-	5(100)
	c.centros superiores	3(37,5)	5(62,5)
	sin alteraciones	20(44,4)	25(55,6)

Tabla 35. Densidad IR VIP (ausente o presente) en relación al ESTATUS neurológico  
Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico. Entre paréntesis, tanto por ciento

### 6.3 DATOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS EN RELACION AL ESTATUS NEUROLOGICO GLOBAL

Como ya se adelantó (III. METODOLOGIA, 3.2.2 TRATAMIENTO COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS), las cuatro categorías de diagnóstico neurológico fueron colapsadas en dos (normalidad o afectación neurológica), obteniendo así el **ESTATUS neurológico global**. El test de la t de Student no detectó diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,96$ ) entre los **niveles de PSA** de los sujetos con algún tipo de afectación neurológica (7,88, EE 1,22, DT, 8,27) y los considerados sin alteración neurológica (7,77, EE 2,53, DT, 13,18). Si bien existieron diferencias sustanciales en el **volumen prostático** estimado mediante ECO transrectal (53,8 y 68,6 cc para los sujetos con afectación neurológica

y normales, respectivamente), estas no alcanzaron significación estadística ( $p=0,088$ ).

La distribución del **diagnóstico histológico** (HBP o normalidad) entre los 2 grupos no resultó significativamente diferente (chi cuadrado).

Si bien el **IVP** fue inferior en los sujetos con algún tipo de afectación neurológica cuando se comparó con los individuos sin alteraciones de esa naturaleza (9,4 frente a 12,5 vasos/ $0,625\text{ mm}^2$ , respectivamente), la diferencia no adquirió significación estadística ( $p=0,069$ ). Tampoco las diferencias en la **relación epitelio-estromal** (0,23; 1:4,3 y 0,15; 1:6,6), para los grupos sin alteraciones y con afectación neurológica, respectivamente) alcanzaron significación estadística ( $p=0,13$ ).

El **área nuclear** y el diámetro nuclear mayor fueron superiores en el grupo de sujetos con afectación neurológica, y las diferencias con el grupo sin alteraciones no obedecieron al azar ( $p<0,05$  en ambos casos). Las diferencias en el diámetro nuclear mínimo, y en el **área celular** y en los diámetros celulares mayor y menor de los sujetos encuadrados en ambos grupos, no alcanzaron significación estadística. En consecuencia, tampoco aparecieron diferencias significativas en el análisis estadístico de la **relación núcleo-citoplasmática** de esos 2 grupos.

Ni la **distancia núcleo-luminal**, ni la **longitud de la membrana polar luminal** difirieron de modo estadísticamente significativo entre ambos grupos.

El **número de microvillis por cada  $5\mu$  de superficie celular luminal** fue muy similar en ambos supuestos, y las diferencias detectadas pudieron deberse al azar ( $p=0,71$ ). Por el

contrario, la **longitud de los microvillis** de los sujetos con diagnóstico de afectación neurológica resultó significativamente superior a la de su contrapartida no neurológica ( $p=0,035$ ).

El promedio de **gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia** resultó prácticamente idéntico en los individuos con (4,90) y sin lesión neurológica (4,91). Las diferencias en este apartado fueron despreciables y pudieron deberse al azar ( $p=0,989$ ). El área de los gránulos fue superior en los sujetos con lesión neurológica (0,46 frente a  $0,36\mu^2$  para los individuos con y sin lesión), y las diferencias entre ambos grupos adquirieron significación estadística ( $p=0,029$ ). Por contra, las diferencias en el **número de gránulos de alta densidad electrónica** y su área promedio no resultaron significativas desde el punto de vista estadístico. Existieron diferencias en el **recuento de gránulos de baja densidad**, pero no pudo excluirse de modo inequívoco el concurso del azar ( $p=0,06$ ). El área promedio de estos gránulos, sin embargo, resultó significativamente diferente ( $p=0,0018$ ).

Finalmente, la **relación secretogranular** fue superior en el grupo de sujetos con afectación neurológica (0,125; 1:8 y 0,103; 1:9,7, para los grupos neurológico y sin alteraciones, respectivamente), pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

La **densidad de la IR NPY** difirió sustancialmente entre los sujetos con y sin lesiones neurológicas. La tabla 37 recoge los resultados de enfrentar la densidad de la IR NPY con el ESTATUS neurológico elemental. Resultó particularmente llamativo el elevado porcentaje de

sujetos sin alteraciones neurológicas detectables (60%) en los que no se detectaron indicios de NPY.

		ANALISIS IHQ				
		DENSIDAD NPY				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
ESTATUS NEUROLOGICO GLOBAL	sin alteraciones	27(60)	5(11,1)	4(8,9)	8(17,7)	1(2,3)
	afectación neurológica	4(26,7)	-	8(53,3)	3(20)	-

Tabla 37. Densidad IR NPY en relación al ESTATUS neurológico global

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

Entre paréntesis, tanto por ciento

Existieron grandes diferencias percentuales en la **densidad de la IR VIP** de las próstatas de los sujetos con y sin lesiones neurológicas. De modo similar a lo sucedido en el estudio de la densidad de NPY, no fue posible un proceso análisis estadístico reglado. La tabla 38 resume los resultados de esta fase del estudio.

		ANÁLISIS IHQ				
		DENSIDAD VIP				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
ESTATUS NEUROLÓGICO GLOBAL	sin alteraciones	20(44,4)	11(24,4)	6(13,4)	6(13,4)	2(4,4)
	afectación neurológica	4(26,7)	-	4(26,7)	6(40)	1(6,6)

Tabla 38. Densidad IR VIP en relación al ESTATUS neurológico global  
 Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico  
 Entre paréntesis, tanto por ciento

Como ya se anticipó, para evitar los efectos de la atomización de la distribución y posibilitar un análisis matemático aceptable, se optó por colapsar las 5 categorías de IR en dos, con independencia de su densidad: ausente y presente. En lo referente a la IR NPY, el porcentaje de próstatas NPY-IR fue sensiblemente superior en el grupo de sujetos con lesiones neurológicas (73,3%, frente a 40% en los sujetos sin lesiones neurológicas detectables). No obstante, las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p=0,052$ ). De modo similar, el porcentaje de próstatas VIP-IR fue superior en los sujetos con algún tipo de trastorno neurológico (73,3%, frente a 55,5% en los sujetos sin lesiones neurológicas detectables). Las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p=0,36$ ).

Los vínculos entre el **tiempo de evolución de las lesiones** y las variables continuas producto del estudio estructural (matizadas en función del tipo de lesión), aunque existieron, no obedecieron a verdaderas relaciones matemáticas en la mayor parte de los casos. Sin embargo, en algunos supuestos (fig.46), pudo detectarse una relación lineal estrecha (elevados coeficientes de correlación  $r$ ) y no atribuible al azar: en concreto, en los sujetos con compromiso parasimpático, la relación epitelio-estromal fue menor cuanto mayor fue el espacio de tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de la lesión neurológica ( $r = -0,92$ ,  $r^2 = 0,86$ ,  $p = 0,02$ ).

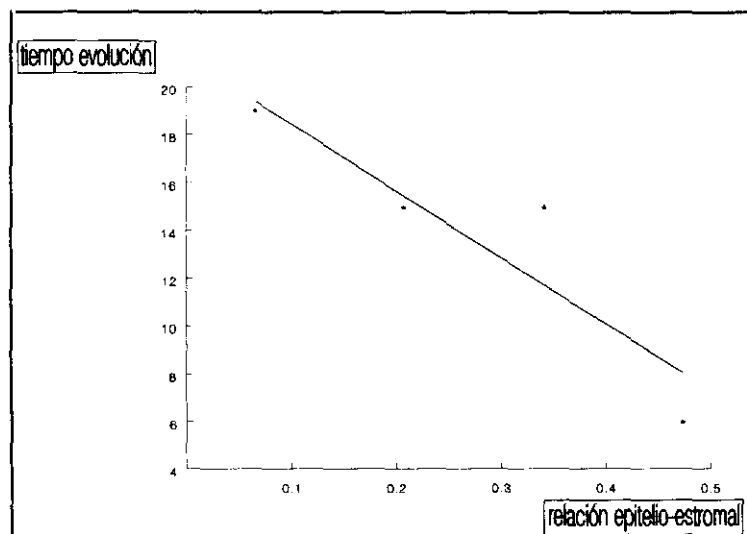


Figura 46. Regresión lineal entre el tiempo de evolución de las lesiones del componente parasimpático de la micción y la relación epitelio-estromal. Esta última fue menor -menor contenido glandular- cuanto mayor el tiempo transcurrido desde el momento de la lesión



En este grupo de pacientes -con compromiso parasimpático (fig.47)-, los niveles de PSA fueron superiores cuanto mayor el lapso de tiempo desde la lesión ( $r=0,97$ ,  $r^2=0,95$ ,  $p=0,004$ ).

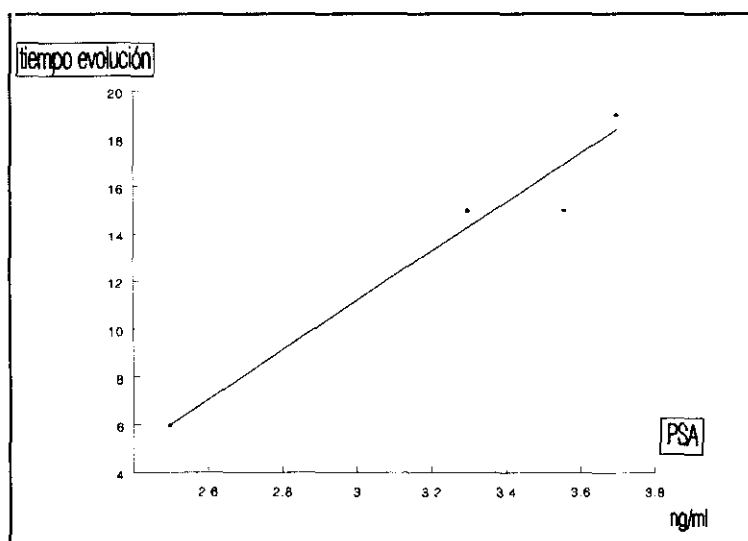


Figura 47. Regresión lineal entre el tiempo de evolución de las lesiones del componente parasimpático de la micción y el nivel de PSA sérico. Este último fue más elevado cuanto mayor el tiempo transcurrido desde el momento de la lesión

Los vínculos entre el tiempo de evolución de las lesiones y los resultados del estudio IHQ (particularizadas en función del tipo de lesión neurológica) se analizaron mediante el ANOVA para un solo factor.

### 6.3 DATOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS EN RELACION AL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO ELEMENTAL

Las relaciones entre el diagnóstico histológico a microscopía óptica (HBP o normalidad) y las variables continuas producto del propio análisis microscópico y del estudio a MET, se exploraron mediante la prueba de la t de Student para comparación de muestras no pareadas. La media del **IVP** de las próstatas afectadas por HBP (11,7) no difirió de modo estadísticamente significativo ( $p=0,64$ ) de la de las próstatas sin HBP. Por el contrario, la **relación epitelio-estromal** fue significativamente superior ( $p=0,000813$ ) en las próstatas con HBP (0,23, esto es, 1:4,3) cuando se compararon con las glándulas sin ese hallazgo (0,10, esto es, 1:10).

Con el mismo test estadístico se compararon las **áreas nucleares** de las próstatas con ( $19,3\mu^2$ , DE 0,75) y sin diagnóstico de HBP ( $20,6\mu^2$ , DE 1,24). Las diferencias, aunque existieron, no adquirieron significación estadística. Tampoco se detectaron diferencias significativas en los diámetros máximos y mínimos de los núcleos. La metodología fue idéntica para el análisis comparativo de las **áreas celulares** (y sus diámetros máximos y mínimos). Aunque las tres dimensiones fueron superiores en las próstatas sin rasgos de HBP, únicamente las diferencias en el área celular y en el diámetro celular máximo, adquirieron significación estadística.

En este mismo ámbito -comparación de las próstatas con y sin HBP- el análisis de la

relación núcleo-citoplasmática, del número promedio de microvillis y su longitud, del número y área de los gránulos secretorios, de la distancia núcleo-luminal, de la longitud de la membrana polar luminal, y de la relación secretogranular promedio no proporcionó diferencias de significación estadística.

De modo similar, las medias de los niveles de **PSA** sérico de las próstatas con (8,5 ng/ml, DE 1,4) y sin HBP (4,9 ng/ml, DE 1,4), aunque difirieron, no lo hicieron hasta el extremo de adquirir significación estadística.

La **densidad de la IR** NPY y VIP fue similar en las próstatas con y sin signos de HBP, no siendo posible identificar diferencias de significación estadística ( $p=0,86$  y  $0,73$ , para NPY y VIP, respectivamente). Las tablas 39 y 40 detallan los pormenores del análisis.

		ANALISIS IHQ				
		DENSIDAD NPY				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	NORMAL	3(42,9)	-	2(28,55)	2(28,55)	-
	HBP	26(51)	5(9,9)	12(23,6)	11(21,6)	1(1,9)

Tabla 39. Densidad IR NPY en relación al diagnóstico histológico básico

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

Entre paréntesis, tanto por ciento

		ANÁLISIS IHQ				
		DENSIDAD VIP				
		ausente	escasa	moderada	intensa	muy intensa
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	NORMAL	3(42,9)	-	1(14,2)	3(42,9)	-
	HBP	20(39,2)	10(19,7)	9(17,6)	9(17,6)	3(5,9)

Tabla 40. Densidad IR VIP en relación al diagnóstico histológico básico.

Entre paréntesis, tanto por ciento

Análisis IHQ: análisis inmunohistoquímico

## 6.5 DATOS PRODUCTO DE INTERRELACIONAR LOS DIFERENTES METODOS DIAGNOSTICOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO

Como describe la figura 9a, los métodos diagnósticos -hallazgos clínicos, microscopía óptica, MET e IHQ- fueron interrelacionados.

### 6.5.1 RELACIONES PSA-MICROSCOPIA OPTICA

Así, el análisis matemático de los vínculos entre el **nivel de PSA sérico** y la **relación epitelio estromal** -ambas, variables continuas- detectó una débil relación lineal positiva entre los dos parámetros (fig.48).

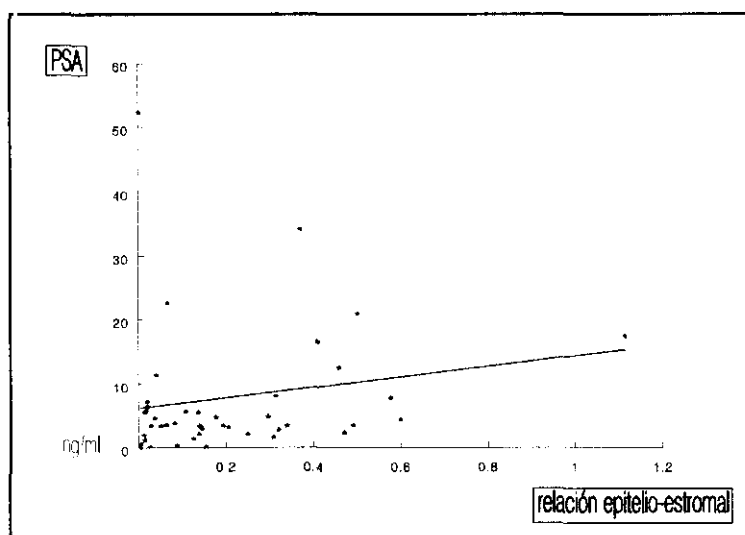


Figura 48. La regresión lineal entre el nivel de PSA sérico y la relación epitelio estromal detectó una débil relación positiva. Ese vínculo, no obstante, no pareció obedecer a verdaderas relaciones matemáticas ( $p=ns$ )

#### 6.5.2 RELACIONES PSA-MET

El **número promedio de gránulos de densidad electrónica intermedia** también guardó una relación débilmente positiva con los niveles de PSA (fig.49).

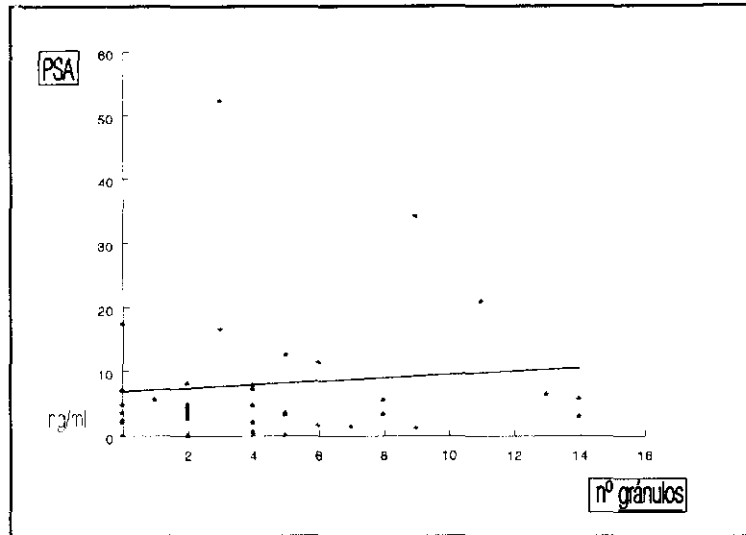


Figura 49. La regresión lineal entre el nivel de PSA sérico y el recuento promedio de gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia guardó una relación débilmente positiva, aunque no alcanzó significación estadística ( $p=ns$ )

Sin embargo, la **superficie promedio** de esos gránulos se ajustó de manera inversamente proporcional a los niveles de PSA: a mayor nivel promedio de superficie granular menor nivel de PSA, y viceversa.

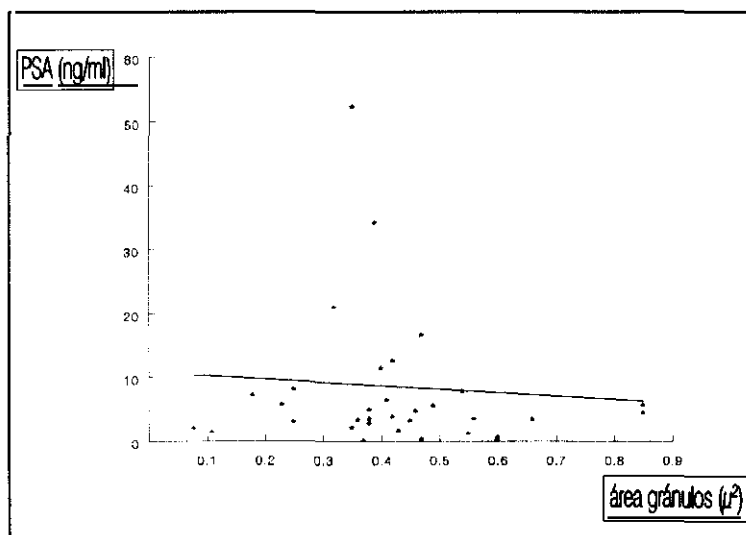


Figura 50. Regresión lineal entre el nivel de PSA sérico y el área promedio de los gránulos de densidad electrónica intermedia. Ambas variables parecieron relacionarse de modo inversamente proporcional: a mayor superficie granular, menor nivel de PSA, y viceversa. No obstante, esa relación no alcanzó significación estadística ( $p=ns$ )

Por el contrario, el **número promedio de gránulos de alta densidad electrónica** guardó una relación débilmente negativa con los niveles de PSA, en tanto la **superficie promedio** de los gránulos se asoció de modo proporcional a los niveles de ese marcador (fig.51 y 52).

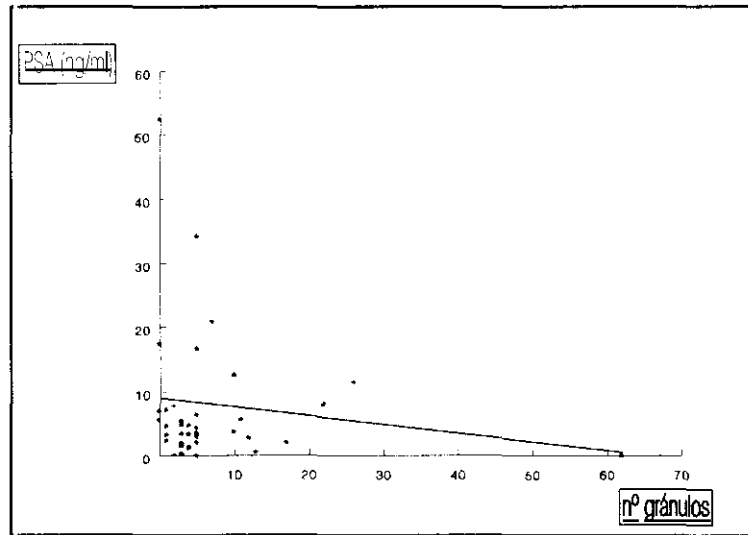


Figura 51. Regresión lineal entre el nivel de PSA sérico y el recuento promedio de gránulos de alta densidad electrónica. Ambas variables guardaron una relación débilmente negativa que no pareció obedecer a verdaderos vínculos matemáticos ( $p=ns$ )



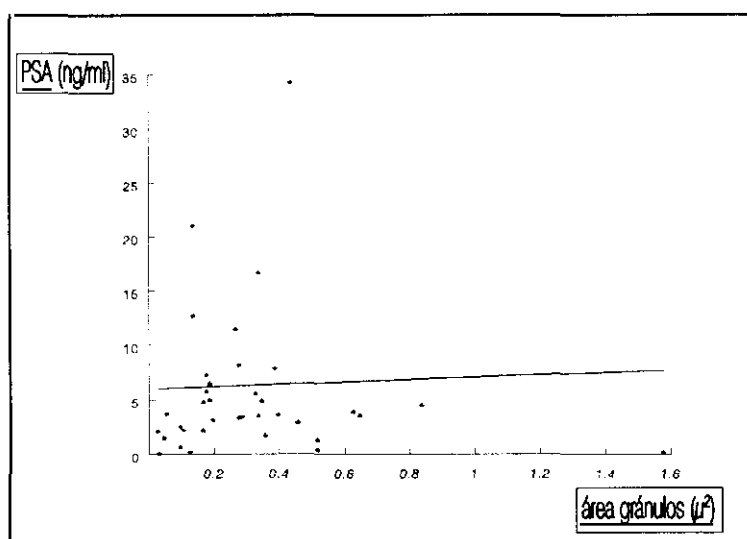


Figura 52. Regresión lineal entre los niveles de PSA sérico y el área promedio de los gránulos de alta densidad electrónica. Existió una débil relación positiva entre ambas variables, relación que no pareció obdecir a auténticos vínculos matemáticos

El **número promedio de gránulos de baja densidad electrónica**, a su vez, guardó una relación proporcional (débilmente positiva) con los niveles de PSA (fig.53), en tanto la **superficie granular promedio** exhibió una relación inversamente proporcional (débilmente negativa) con los niveles séricos de PSA (fig.54).

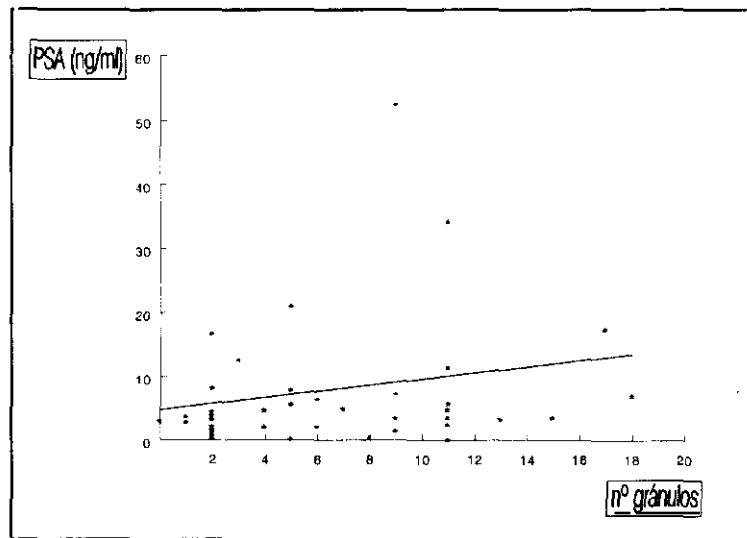


Figura 53. Regresión lineal entre el nivel de PSA sérico y el recuento promedio de gránulos secretorios de baja densidad electrónica. Se detectó una relación directamente proporcional entre ambas variables pero que no pareció obdecer a verdaderas relaciones matemáticas ( $p=ns$ )

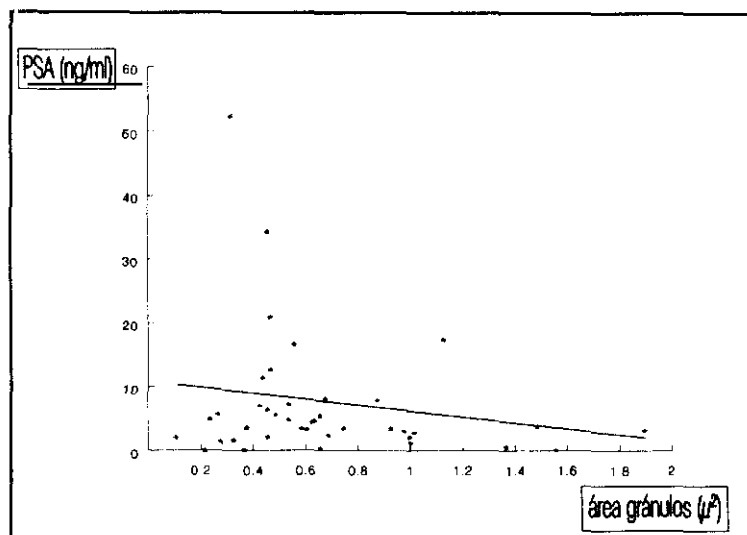


Figura 54. Regresión lineal entre el nivel de PSA sérico y el área promedio de gránulos secretorios de baja densidad electrónica. Se detectó una débil relación inversamente proporcional entre ambas variables pero que no pareció obdecer a verdaderas relaciones matemáticas ( $p=ns$ )

En ningún caso, las relaciones matemáticas detectadas tuvieron significación estadística.

### 6.5.3 RELACIONES PSA-IHQ

Los niveles de **PSA** sérico no difirieron de manera estadísticamente significativa ( $p=0,08$ ) cuando la IR NPY fue nula (ausente), escasa, moderada, intensa o muy intensa. Tampoco se detectaron diferencias ( $p=0,36$ ) cuando se compararon los niveles de PSA con la densidad de IR VIP. Las tablas 41 y 42 resumen los resultados del ANOVA entre PSA e IR NPY y VIP, respectivamente. Las figuras 55 y 56 representan las medias de PSA para cada densidad, así como los intervalos de confianza para el 95% de las observaciones.

		PSA	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=26)	5,9 (0,7-21)	40
	escasa (n=3)	14,3 (12,7-17,5)	13,4
	moderada (n=12)	13,5 (0,2-52,4)	18,7
	intensa (n=11)	6,9 (2,2-34,3)	31,4
	muy intensa (n=1)	34,3	-

Tabla 41. Nivel de PSA sérico en relación a la densidad IR NPY

DT: desviación típica

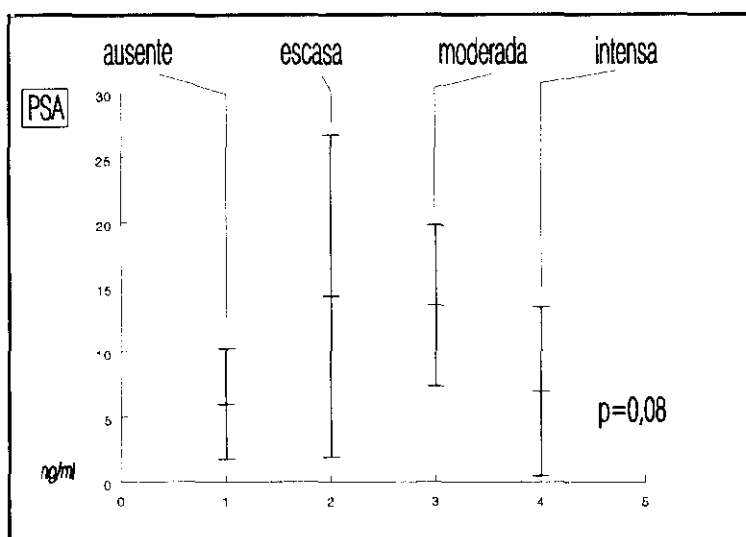


Figura 55. ANOVA del nivel de PSA sérico en relación a la densidad IR NPY. El valor del PSA (34,3 ng/ml) del único sujeto con densidad IR NPY "muy intensa" no aparece en la figura. Las diferencias, aunque existieron, no alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

		PSA	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=21)	5,5 (1,5-21)	5,5
	escasa (n=9)	11,7 (2,2-17,5)	6,1
	moderada (n=8)	3,5 (0,2-5,6)	1,9
	intensa (n=12)	14,1 (0,7-52,4)	20
	muy intensa (n=3)	16,9 (8,2-34,3)	15

Tabla 42. Nivel de PSA sérico en relación a la densidad IR VIP  
DT: desviación típica

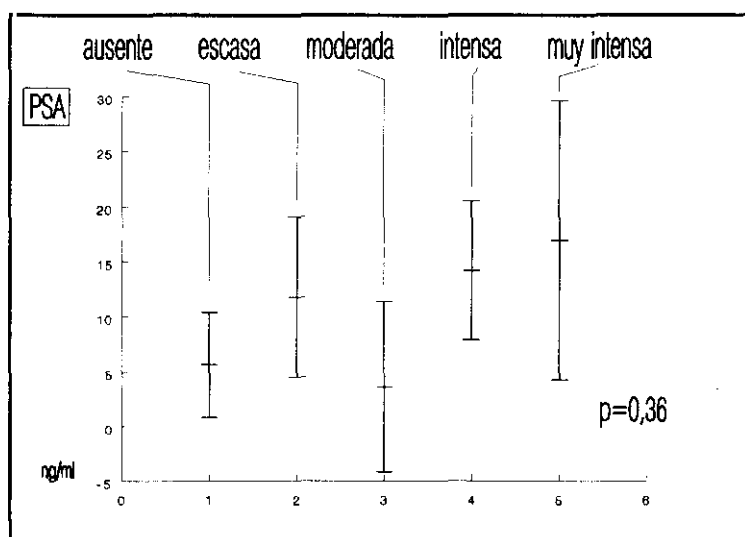


Figura 56. ANOVA del nivel de PSA sérico en relación a la densidad IR VIP. Las diferencias, aunque existieron, no alcanzaron significación estadística.

El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

La densidad de la IR no pareció guardar relación con el **volumen prostático ecográfico**. Las tablas 43 y 44, y las figuras 57 y 58 recogen los principales extremos del ANOVA para un único factor del volumen prostático ecográfico y las densidades de NPY y VIP, respectivamente.

		VOLUMEN PROSTATICO (cc)	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=26)	70,3(26,9-175)	40
	escasa (n=4)	62,2(4-42,2)	13,4
	moderada (n=12)	51,2(23-90)	18,7
	intensa (n=11)	55,7(33,7-140,6)	31,4
	muy intensa (n=1)	86	-

Tabla 43. Volumen prostático ecográfico en relación a la densidad IR NPY  
DT: desviación típica

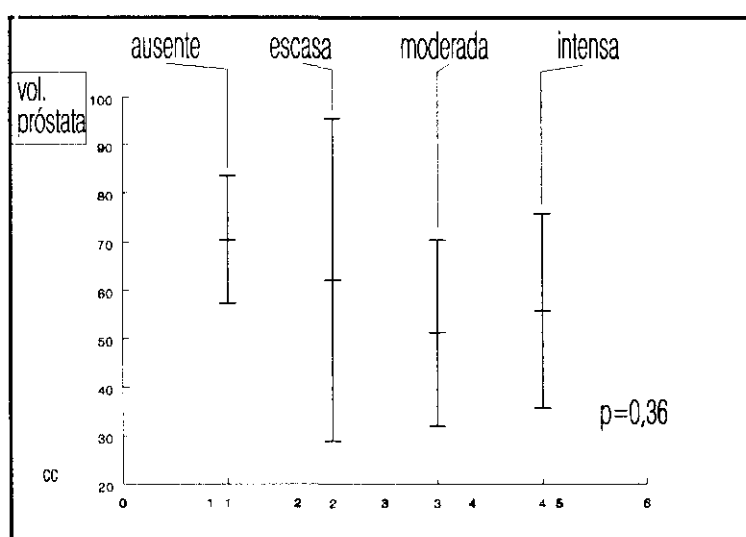


Figura 57. ANOVA del volumen prostático en relación a la densidad IR NPY

		VOLUMEN PROSTATICO (cc)	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=21)	69,7 (26,9-140,6)	30,2
	escasa (n=9)	80,8 (27-175)	56,2
	moderada (n=9)	20,2 (23-90)	20,2
	intensa (n=12)	45,6 (31-86)	14,2
	muy intensa (n=3)	58 (44-86)	24,2

Tabla 44. Volumen prostático ecográfico en relación a la densidad IR VIP  
DT: desviación típica

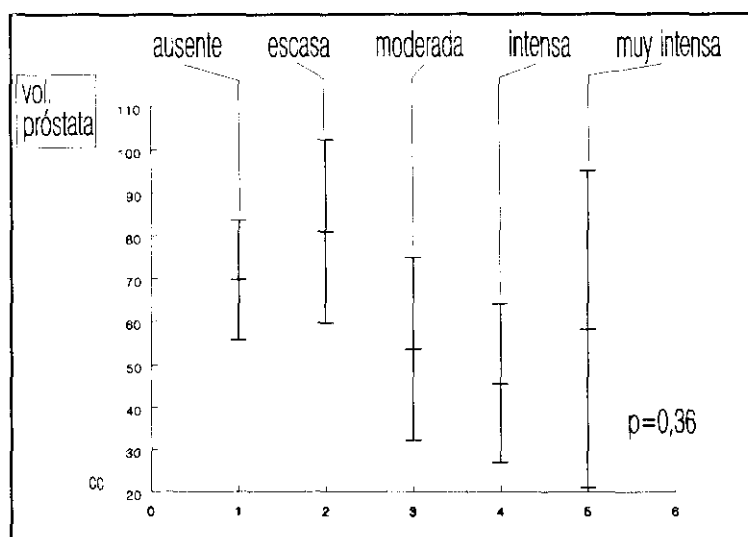


Figura 58. ANOVA del volumen prostático ecográfico en relación a la densidad IR VIP. Las diferencias, aunque existieron, no alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

#### 6.5.4 RELACIONES MICROSCOPIA OPTICA-IHQ

La densidad de la IR NPY y VIP tampoco guardó una relación inequívoca con la densidad vascular -esto es, con el IVP-. No obstante, resultó llamativo el IVP de las próstatas con densidad de IR VIP y NPY muy intensa, que se situó en aproximadamente la mitad del de las próstatas con densidades de IR inferiores. Las diferencias, no obstante, no alcanzaron significación estadística ( $p=1,0$  y  $0,14$ , para VIP y NPY, respectivamente). Las tablas 45 y 46, y las figuras 59 y 60 resumen los detalles de este análisis.



		IVP	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=31)	13,6 (3-37)	10,3
	escasa (n=5)	13 (7-21)	7,3
	moderada (n=12)	11,1 (6-19)	4,9
	intensa (n=11)	15,1 (2-27)	9
	muy intensa (n=1)	7	-

Tabla 45. Densidad de IR NPY en relación al IVP (índice de vascularización prostática)  
DT: desviación típica

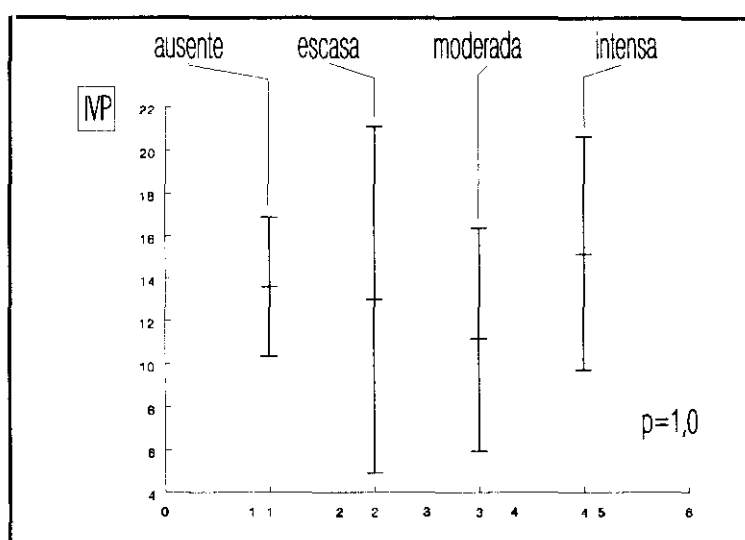


Figura 59. ANOVA del IVP (índice de vascularización prostática) en relación a la densidad de la IR NPY. El valor del IVP del único sujeto con densidad IR NPY "muy intensa" (7) no aparece en la figura. Las diferencias no alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

		IVP	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=24)	12 (2-37)	10,3
	escasa (n=11)	19 (9-35)	9,8
	moderada (n=10)	11,2 (6-19)	5,5
	intensa (n=12)	13,5 (6-21)	6,2
	muy intensa (n=3)	7,6 (7-8)	0,57

Tabla 46. Densidad IR VIP en relación al IVP (índice de vascularización prostática)  
DT: desviación típica

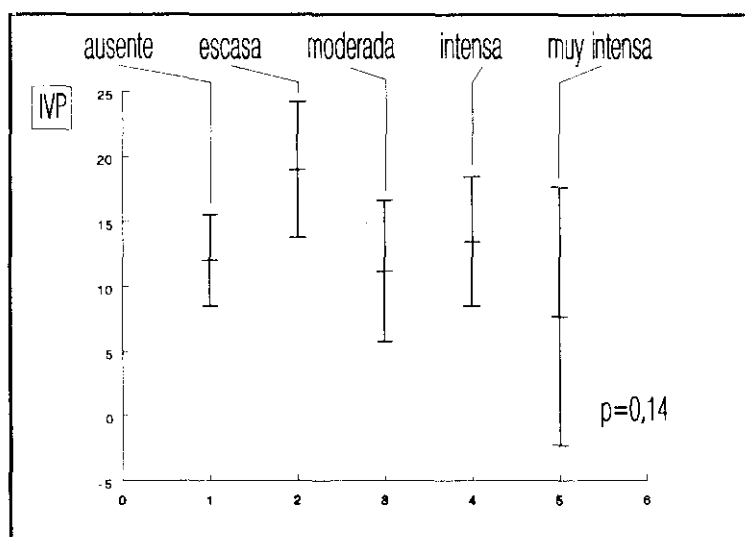


Figura 60. ANOVA del IVP (índice de vascularización prostática) en relación a la densidad de la inmunorreactividad. Las diferencias no alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

## 6.5.5 RELACIONES MET-IHQ

En relación a los hallazgos tras el estudio ultraestructural, no fue posible detectar diferencias de significación estadística en las áreas nucleares y celulares de las próstatas con diferentes densidades de IR NPY y VIP. Las tablas 47, 48, 49 y 50 recogen los resultados pormenorizados.

		AREA NUCLEAR ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=31)	17,9 (5,8-36,3)	6,2
	escasa (n=5)	18,3(8,7-27,2)	6
	moderada (n=12)	21,3 (14,6-26,6)	4,1
	intensa (n=11)	15,9 (10,3-20,5)	3,6
	muy intensa (n=1)	15,7 (13,9-18)	-

Tabla 47. Area nuclear promedio en relación a la densidad de la IR NPY  
DT: desviación típica

		AREA NUCLEAR ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=24)	18,4 (6,3-35,4)	6,5
	escasa (n=11)	18,1 (9,5-26)	5,8
	moderada (n=10)	21,5 (15,6-25,3)	3,6
	intensa (n=12)	17 (11,8-21,9)	3,6
	muy intensa (n=3)	15,8 (14,6-16,4)	1

Tabla 48. Area nuclear promedio en relación a la densidad de la IR VIP  
DT: desviación típica

		AREA CELULAR ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=31)	67,7 (29,3-139,2)	33,7
	escasa (n=5)	72,1 (57,7-120,4)	27
	moderada (n=12)	77,2 (46,4-120,4)	26
	intensa (n=11)	72,6 (37,7-124,9)	31,2
	muy intensa (n=1)	84,4	-

Tabla 49. Area celular promedio en relación a la densidad IR NPY  
DT: desviación típica

		AREA CELULAR ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=24)	71,1 (37,3-139,2)	35,6
	escasa (n=11)	72,5 (29,3-120,4)	29,9
	moderada (n=10)	72,2 (53,6-104,1)	18,9
	intensa (n=12)	71,9 (36,8-124,9)	33,5
	muy intensa (n=3)	59 (46,4-84,4)	21,9

Tabla 50. Area celular promedio en relación a la densidad IR VIP  
DT: desviación típica

Consecuentemente, las diferencias en la **relación núcleo-citoplasmática** de las próstatas con diferentes densidades de IR NPY y VIP (tablas 48 y 49), no alcanzaron significación estadística ( $p=0,28$  Y  $1,0$ , respectivamente).

		RELACION NUCLEO-CITOPLASMATICA	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=31)	0,31 (0,12-0,61)	0,11
	escasa (n=5)	0,32 (0,13-0,4)	0,11
	moderada (n=12)	0,26 (0,13-0,4)	0,08
	intensa (n=11)	0,25 (0,13-0,45)	0,11
	muy intensa (n=1)	0,17	-

Tabla 51. Relación núcleo-citoplasmática en relación a la densidad IR NPY  
DT: desviación típica

		RELACION NUCLEO-CITOPLASMATICA	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=24)	0,29 (0,12-0,61)	0,12
	escasa (n=11)	0,27 (0,13-0,33)	0,08
	moderada (n=10)	0,31 (0,17-0,4)	0,09
	intensa (n=12)	0,27 (0,13-0,45)	0,11
	muy intensa (n=3)	0,29 (0,17-0,35)	0,1

Tabla 52. Relación núcleo-citoplasmática en relación a la densidad IR VIP  
DT: desviación típica

Cuando se exploraron las relaciones entre el número promedio de **gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia** y la densidad de la IR NPY, no se detectaron diferencias de significación estadística entre las 5 diferentes categorías ( $p=1,0$ ). La tabla 53 expone los pormenores de esta fase del estudio.

		<b>Nº GRANULOS SECRETORIOS DENSIDAD INTERMEDIA</b>	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=29)	5,2 (0-15)	4,7
	escasa (n=5)	3,2 (0-5)	2
	moderada (n=12)	4,5 (0-14)	4,1
	intensa (n=11)	5 (0-13)	4,6
	muy intensa (n=1)	9	-

Tabla 53. Recuento promedio de gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR NPY

DT: desviación típica

Por el contrario, se detectaron diferencias no atribuibles al azar ( $p<0,05$ ) en el **número promedio de gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia presentes en las próstatas con densidades de VIP ausente y escasa, y ausente e intensa**. La tabla 54

recoge los detalles del proceso estadístico. La figura representa las medias de las áreas (en micras cuadradas), así como los intervalos de confianza para el 95% de las observaciones.

		<b>Nº GRANULOS SECRETORIOS DENSIDAD INTERMEDIA</b>	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=22)	7,4 (1-15)	4,8
	escasa (n=11)	2,5 (0-5)	2,1
	moderada (n=10)	3,7 (0-9)	3,3
	intensa (n=12)	3,75 (0-14)	4
	muy intensa (n=3)	4,3 (2-9)	4

Tabla 54. Recuento promedio de gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR VIP

DT: desviación típica

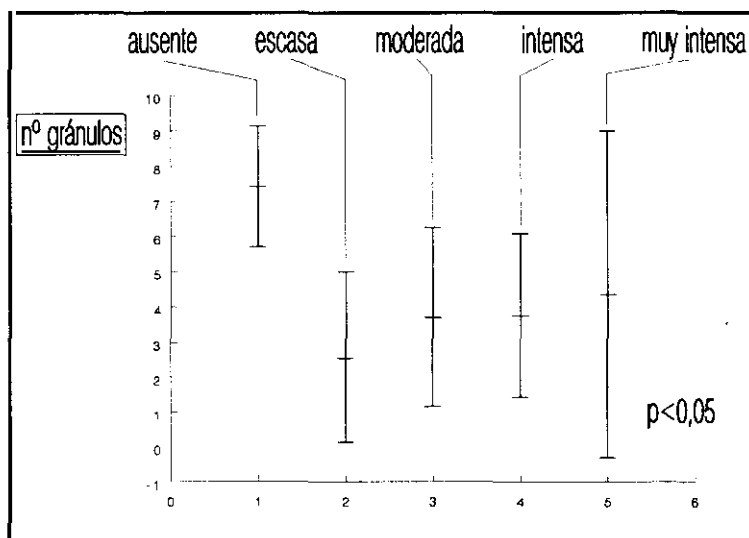


Figura 61. ANOVA del recuento de gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR VIP. Las diferencias entre categorías alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

En líneas generales, no aparecieron diferencias entre las áreas promedio de los gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia presentes en las próstatas con diferentes densidades de NPY y VIP ( $p=0,30$ ). No obstante, fue posible detectar una diferencia significativa ( $p<0,05$ ) desde el punto de vista estadístico, entre las próstatas con IR VIP ausente y moderada (tablas 55 y 56, y fig.62).



		AREA GRANULOS SECRETORIOS DENSIDAD INTERMEDIA ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=24)	0,33 (0,079-0,85)	0,21
	escasa (n=4)	0,47 (0,42-0,52)	0,05
	moderada (n=11)	0,44 (0,25-0,85)	0,18
	intensa (n=9)	0,39 (0,35-0,46)	0,04
	muy intensa (n=1)	0,39	-

Tabla 55. Superficie promedio de los gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR NPY

DT: desviación típica

		AREA GRANULOS SECRETORIOS DENSIDAD INTERMEDIA ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=22)	0,33 (0,079-0,85)	0,21
	escasa (n=7)	0,35 (0,18-0,47)	0,12
	moderada (n=8)	0,55 (0,42-0,85)	0,13
	intensa (n=9)	0,4 (0,25-0,6)	0,09
	muy intensa (n=3)	0,29 (0,25-0,39)	0,08

Tabla 56. Superficie promedio de los gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR VIP

DT: desviación típica

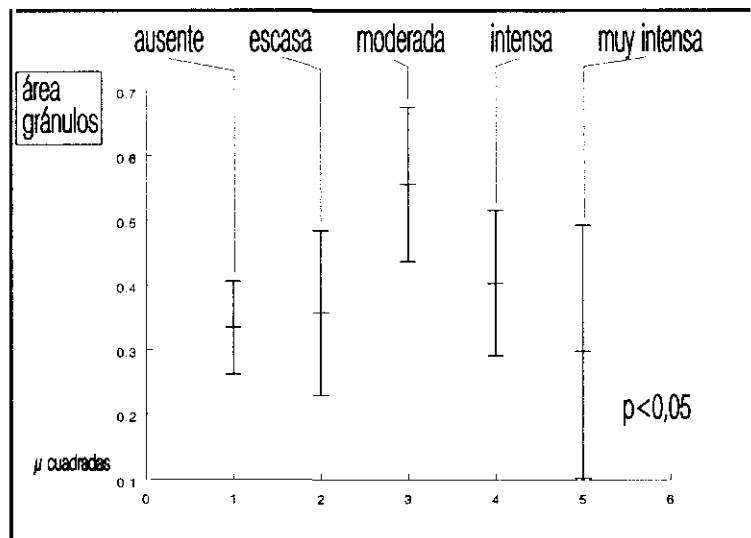


Figura 62. ANOVA del área de los gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR VIP. Las diferencias entre categorías alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

El ANOVA detectó diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) entre el **número de gránulos de alta densidad electrónica** de las próstatas con densidad IR NPY muy elevada (muy intensa) y el resto. Esas diferencias no alcanzaron significación estadística en el caso de la IR VIP (tablas 57 y 58).

		<b>Nº GRANULOS SECRETORIOS ALTA DENSIDAD</b>	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=22)	5,2 (0-17)	4,2
	escasa (n=11)	6 (0-17)	4,8
	moderada (n=10)	3,7 (0-10)	2,9
	intensa (n=12)	3,1 (0-13)	3,7
	muy intensa (n=3)	16,3 (5-22)	9,8

Tabla 57. Recuento promedio de gránulos secretorios de alta densidad electrónica en relación a la densidad IR NPY  
DT: desviación típica

		<b>Nº GRANULOS SECRETORIOS ALTA DENSIDAD</b>	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=29)	5 (0-13)	3
	escasa (n=5)	4 (0-10)	5
	moderada (n=12)	6,3 (0-22)	8
	intensa (n=11)	5,3 (0-17)	6
	muy intensa (n=1)	5	-

Tabla 58. Recuento promedio de gránulos secretorios de alta densidad electrónica en relación a la densidad IR VIP  
DT: desviación típica

También se detectaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre las **áreas promedio de los gránulos secretorios de alta densidad electrónica** de las próstatas con diferentes densidades de NPY y VIP. En concreto, las áreas de los gránulos secretorios de alta densidad de próstatas con densidades de IR NPY y/o VIP moderadas, fueron superiores a las del resto de glándulas (tablas 59 y 60, y fig.63 y 64).

		<b>AREA DE LOS GRANULOS SECRETORIOS DE ALTA DENSIDAD (<math>\mu^2</math>)</b>	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=27)	0,21 (0,031-0,65)	0,15
	escasa (n=4)	0,34 (0,14-0,54)	0,23
	moderada (n=9)	0,55 (0,2-1,58)	0,43
	intensa (n=11)	0,17 (0,1-0,44)	0,09
	muy intensa (n=1)	0,44	-

Tabla 59. Superficie promedio de los gránulos secretorios de alta densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR NPY

DT: desviación típica

		AREA DE LOS GRANULOS SECRETORIOS DE ALTA DENSIDAD ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=20)	0,20 (0,031-0,65)	0,16
	escasa (n=9)	0,24 (0,11-0,35)	0,1
	moderada (n=10)	0,54 (0,06-1,58)	0,54
	intensa (n=10)	0,18 (0,1-0,44)	0,18
	muy intensa (n=3)	0,33 (0,28-0,44)	0,09

Tabla 60. Superficie promedio de los gránulos secretorios de alta densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR VIP

DT: desviación típica

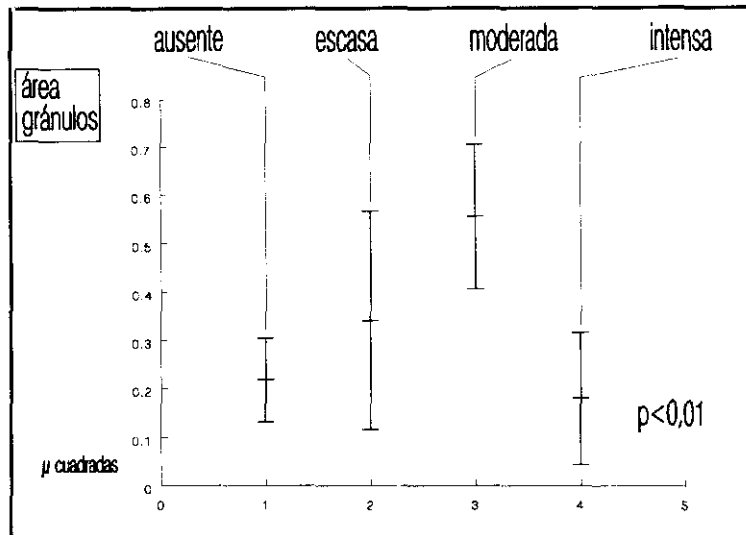


Figura 63. ANOVA del área de los gránulos secretorios de alta densidad electrónica en relación a la densidad IR NPY. Las diferencias entre categorías alcanzaron significación estadística. El guión central de cada barra vertical señala la media para cada una de las categorías. Los guiones situados en los extremos de esas barras representan los límites del intervalo de confianza para el 95% de las observaciones

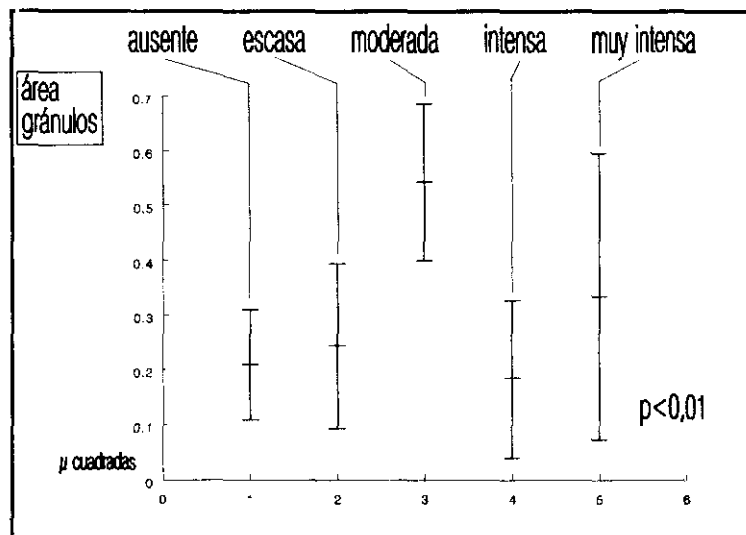


Figura 64. ANOVA del área de los gránulos secretorios de densidad electrónica intermedia en relación a la densidad IR VIP. Las diferencias entre categorías alcanzaron significación estadística

El número promedio de **gránulos secretorios de baja densidad electrónica** fue similar en todas las próstatas, con independencia de la densidad de la IR NPY (tabla 61).

		<b>Nº GRANULOS SECRETORIOS BAJA DENSIDAD</b>	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=29)	6,8 (1-15)	4,5
	escasa (n=5)	5,8 (3-17)	6,2
	moderada (n=12)	4,7 (0-17)	4,8
	intensa (n=11)	7,1 (4-11)	7,1
	muy intensa (n=1)	11	-

Tabla 61. Recuento promedio de gránulos secretorios de baja densidad electrónica en relación a la densidad de IR NPY

DT: desviación típica

Por el contrario, y en lo referente a la IR VIP, se detectaron diferencias de significación estadística entre el número de gránulos de las próstatas con escasa y moderada IR ( $p < 0,01$ ), y entre las próstatas con IR indetectable (ausente) y moderada ( $p < 0,05$ ). La tabla 62 recoge los pormenores de este análisis.

		Nº GRANULOS SECRETORIOS BAJA DENSIDAD	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=22)	7,1 (1-15)	3,6
	escasa (n=11)	9 (2-17)	6
	moderada (n=10)	2,6 (1-5)	1,4
	intensa (n=12)	6,4 (0-11)	3,9
	muy intensa (n=3)	5 (2-11)	5,1

Tabla 62. Recuento promedio de gránulos secretorios de baja densidad electrónica en relación a la densidad de IR VIP

DT: desviación típica

Tras comparar la **superficie de los gránulos secretorios de baja densidad electrónica** presentes en las próstatas con diferentes densidades de NPY, solo se identificaron diferencias de significación estadística entre las próstatas con densidad moderada y ausente ( $p < 0,01$ ), y entre las glándulas con densidad moderada e intensa ( $p < 0,05$ ). Cuando se exploraron los resultados en relación a la IR VIP, esas diferencias únicamente se pusieron de manifiesto entre las próstatas con densidad moderada y ausente ( $p < 0,01$ ). Las tablas 63 y 64 exhiben los detalles del proceso estadístico.



		AREA GRANULOS SECRETORIOS BAJA DENSIDAD ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=29)	0,46 (0,11-1,37)	0,3
	escasa (n=5)	0,7 (0,47-1,13)	0,3
	moderada (n=12)	0,84 (0,32-1,56)	0,4
	intensa (n=11)	0,49 (0,24-0,69)	0,2
	muy intensa (n=1)	0,46	-

Tabla 63. Area promedio de los gránulos secretorios de baja densidad electrónica en relación a la densidad de IR NPY

DT: desviación típica

		AREA GRANULOS SECRETORIOS BAJA DENSIDAD ( $\mu^2$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=22)	0,42 (0,11-1)	0,2
	escasa (n=11)	0,56 (0,15-1,13)	0,3
	moderada (n=10)	0,82 (0,38-1,56)	0,4
	intensa (n=12)	0,63 (0,24-1,37)	0,3
	muy intensa (n=3)	0,6 (0,46-0,68)	0,12

Tabla 64. Area promedio de los gránulos secretorios de baja densidad electrónica en relación a la densidad de IR Area promedio de los gránulos secretorios de baja densidad electrónica en relación a la densidad de IR VIP

DT: desviación típica

Ni la **distancia núcleo-luminal**, ni la **longitud promedio de la membrana polar luminal** difirieron de modo estadísticamente significativo cuando se comparon sus magnitudes en función de la densidad de la IR NPY y VIP (tablas 65, 66, 67 y 68).

		DISTANCIA NUCLEO-LUMINAL ( $\mu$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=31)	6,3 (2,18-11,6)	3
	escasa (n=5)	5,3 (3,98-10,4)	3
	moderada (n=12)	6,2 (3,5-10,4)	3
	intensa (n=11)	6,4 (3,7-9,8)	2
	muy intensa (n=1)	9,8	-

Tabla 65. Distancia núcleo-luminal en relación a la densidad de IR NPY  
DT: desviación típica

		DISTANCIA NUCLEO-LUMINAL ( $\mu$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=24)	6,1 (2,18-11,51)	2,3
	escasa (n=11)	7,6 (3,98-11,6)	2,9
	moderada (n=10)	5,8 (4-10,2)	2,3
	intensa (n=12)	5,8 (3,7-9,8)	1,9
	muy intensa (n=3)	5,6 (3,5-9,8)	3,6

Tabla 66. Distancia núcleo-luminal en relación a la densidad de IR VIP  
DT: desviación típica

		LONGITUD MEMBRANA POLAR LUMINAL ( $\mu$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD NPY</b>	ausente (n=31)	10,9 (6,5-24,29)	5
	escasa (n=5)	12,3 (9,6-15,8)	3
	moderada (n=12)	10,8 (6,7-15,3)	3
	intensa (n=11)	11,4 (7,8-17,6)	4
	muy intensa (n=1)	15,7	-

Tabla 67. Longitud de la membrana polar luminal en relación a la densidad de IR NPY

DT: desviación típica

		LONGITUD MEMBRANA POLAR LUMINAL ( $\mu$ )	
		media (rango)	DT
<b>DENSIDAD VIP</b>	ausente (n=24)	11,4 (6,7-24,2)	5
	escasa (n=11)	10,4 (6,7-14,6)	3
	moderada (n=10)	11,2 (7,9-15,8)	3
	intensa (n=12)	11,8 (6,4-17,6)	4
	muy intensa (n=3)	9,7 (6,7-15,7)	5

Tabla 68. Longitud de la membrana polar luminal en relación a la densidad de IR VIP

DT: desviación típica

Finalmente, y tras colapsar las 5 posibles densidades en 2 (ausente o presente), se enfrentaron los resultados del análisis de IR NPY y VIP. En el 87,5% de las ocasiones, en

ausencia de VIP no se detectó NPY. De modo similar, en el 72,2% de los casos, la presencia de VIP se asoció a la detección de NPY. Esas coincidencias -y las divergencias complementarias- no parecieron obedecer al azar. En otras palabras, existió una relación estadísticamente significativa ( $p=0,00001$ ) entre la presencia o ausencia de ambos péptidos.



## 1. CONSIDERACIONES GENERALES

La HBP constituye la entidad patológica de mayor prevalencia (proporción de una población afectada en un momento dado por una determinada enfermedad)<sup>15</sup> en el varón adulto.<sup>94,155</sup> La frecuencia de diagnósticos crece sin cesar en los países desarrollados,<sup>156-158</sup> constituyendo un auténtico problema de salud pública. En España, la prevalencia de los síntomas moderados-severos por HBP en varones mayores de 50 años es variable (7,4-30,4%, según los diferentes autores)<sup>130,159</sup> pero, en cualquier caso, el número de individuos afectados debe ser elevado. Además, los diagnósticos se producen en estadios más incipientes de la enfermedad,<sup>154</sup> lo que supone que el período de tiempo durante el cual el sujeto afectado necesita atención médica, se alarga. Así las cosas, no es de extrañar la búsqueda incesante de claves que permitan llegar a controlar la evolución imprevisible de la próstata de muchos varones.

Hoy en día, el *patrón oro* con el que todas las modalidades terapéuticas deben compararse, es el tratamiento quirúrgico: los resultados de la cirugía -en concreto, los de la RTUP- no han sido igualados hasta la fecha. Sin embargo, la cirugía no se encuentra desprovista de morbilidad: la tasa de complicaciones postquirúrgicas se sitúa en torno al 8%.<sup>160</sup> Además, no todos los sujetos son candidatos ideales para la intervención quirúrgica. Si bien la anestesia general permite un control óptimo del sistema cardiorrespiratorio, no existe

anestesia o técnica quirúrgica desprovista de riesgo para el cardiópata. Los fumadores y los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se encuentran expuestos a un riesgo 3-4 veces superior de sufrir complicaciones pulmonares intraoperatorias.<sup>161</sup> Debe tenerse presente, por último, que la cirugía no siempre es resolutive, y que los síntomas pueden persistir o reaparecer tras un período de tiempo.<sup>162</sup>

La alternativa ideal a la cirugía sería una forma de tratamiento no invasiva -o mínimamente invasiva- y desprovista de efectos indeseables, cuyos resultados fueran superponibles a los de la intervención. Esa terapia no existe en el momento presente. Con independencia de las opciones quirúrgicas mínimamente invasivas -cuya consideración excede a los objetivos de este trabajo-, la mayor parte de los tratamientos médicos del *adenoma de próstata* (CPB) tienen un impacto marginal sobre los síntomas y sobre la estructura de la propia glándula. A la dosis de 5 mg/24 horas durante 1 año, uno de los fármacos de uso más generalizado para el tratamiento del **componente estático** de la obstrucción prostática -el finasteride- determinó un incremento del 22% en el flujo urinario máximo (desde  $9,8 \pm 3,7$  ml/sg en la flujometría basal, hasta  $11,2 \pm 4,7$  ml/sg tras el tratamiento), y una disminución del volumen prostático del 19% (desde  $58,6 \pm 30,5$  cc en la resonancia magnética nuclear basal, hasta  $47,5 \pm 23,6$  cc tras el tratamiento).<sup>163</sup> Un reciente estudio multicéntrico e independiente que comparó la eficacia de esa droga frente al placebo, descartó la utilidad de esa droga.<sup>164</sup> La efectividad de otros productos muy populares para la manipulación del **componente dinámico** de la obstrucción -los antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos uroselectivos- parece

superior a la del finasteride,<sup>164</sup> aunque no es superponible a los resultados de la cirugía.

En ese sentido -el de la terapia no quirúrgica de la próstata-, la manipulación de la innervación prostática representa una nueva vía de investigación. No en vano, la innervación parece necesaria para el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la próstata de otros mamíferos: los estudios en ratas revelan que la denervación prostática determina su atrofia parcial o total.<sup>129,130,165</sup> Existen evidencias, por otra parte, de una vinculación entre la innervación autonómica y los cambios que sufren otros elementos del tracto urinario inferior -como la vejiga- a lo largo de la vida: con la edad, se produce una reducción en el número de axones neuronales y nervios AChE positivos.<sup>83</sup> Además, la densidad de innervación noradrenérgica en el tracto urinario (uréter, uretra y vasos) de las ratas adultas es menor que la de sus congéneres jóvenes, sugiriendo una disminución del control simpático del tracto urinario con la edad.<sup>166</sup> Tratándose de órganos con innervación común, es de presumir que esos cambios se produzcan también a nivel de la próstata. De ser así, la innervación autonómica representaría un factor a considerar en el desarrollo de la próstata humana normal e hiperplásica.

Algunas deficiencias neurológicas (como el fracaso autonómico progresivo con atrofia multiorgánica) determinan una disminución sustancial de la densidad de nervios AChE positivos en la vejiga. Las severas disfunciones vesicouretrales que se producen en el fracaso autonómico progresivo -contracciones involuntarias del detrusor, imposibilidad para el inicio de las micciones y disfunciones uretrales- podrían deberse a la degeneración neuronal a nivel



de los núcleos pontinos y medulares, y de las columnas sacras mediolaterales.<sup>167</sup> Aunque no ha sido probado hasta la fecha, probablemente se produzcan trastornos similares a nivel prostático en el curso de algunos trastornos neurológicos. En una reciente experiencia, la administración de algunos agentes antineoplásicos a perros determinó una severa atrofia prostática. Casualmente, el factor limitante a la hora de escalar las dosis fue la toxicidad neurológica de la droga.<sup>168</sup>

Los síntomas de la HBP (CPB) deben relacionarse, al menos en cierta medida, con cambios en la función del SNC. Algunas alteraciones de la función del EUE podrían condicionar el reflujo de orina hacia los *ductus* prostáticos durante la micción, con los consiguientes cambios en el epitelio glandular, y su correlato clínico y sintomático. En consecuencia, determinados trastornos neurológicos podrían condicionar alteraciones en los patrones miccionales por interferencia con la anatomía o con el funcionalismo de la próstata.<sup>104,169</sup> Si esas alteraciones miccionales se deben al influjo directo de aquellos cambios neurológicos sobre la innervación prostática, está por demostrar. Algo que, sin embargo, parece fuera de duda, es la estrecha vinculación entre la innervación autonómica (adrenérgica y colinérgica) de la próstata y el desarrollo de *prostatismo* (STUI). Existe un extenso cuerpo de doctrina referente a la acción del sistema simpático sobre el tracto urinario inferior.<sup>45-52,170,171</sup> Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual el bloqueo de las eferencias parasimpáticas sacras alivia los síntomas y reduce el tamaño de la próstata del varón *prostático*<sup>172</sup> (con STUI)

no está completamente aclarado.

Si bien no debidamente recogida en la literatura científica, una observación clínica común es la identificación de próstatas de escaso volumen en lesionados medulares, con independencia de su edad. En los grandes centros de atención al lesionado medular, el porcentaje de cirugías por HBP (CPB) resulta insignificante en comparación con el de los centros asistenciales no especializados. Por analogía con el efecto de la castración prepuberal en el desarrollo de la HBP, los pacientes con lesiones neurológicas -y de modo particular, los para y tetrapléjicos- representarían el modelo ideal de "*castrado neurológico*". La deprivación vegetativa implícita en lesiones tan radicales, trascendería a la simple eliminación del factor dinámico simpático y a la supresión del efecto secretomotor colinérgico, y daría lugar a cambios estructurales *per se*. De hecho, existen evidencias experimentales de que las catecolaminas se encuentran implicadas en el crecimiento de la próstata murina.<sup>171</sup> Sin embargo, estudios recientes<sup>173</sup> han puesto en evidencia neuronas espinales y cerebrales tras la inyección de trazadores biológicos en la próstata de ratas Wistar macho. De confirmarse esos hallazgos en humanos quedaría demostrada la implicación directa del SNC en la fisiología de algunos tramos del tracto urinario inferior. Se hallaría, así, una explicación para muchas disfunciones vesicouretrales cuyo único antecedente es una lesión puramente central.<sup>167</sup>

Desde un punto de vista práctico, la aproximación experimental a cualquier órgano o territorio de la economía puede llevarse a cabo desde dos perspectivas: la morfológica o estructural, y la funcional. El presente estudio propone una aproximación morfofuncional a la próstata de sujetos con trastornos neurológicos y disfunciones vesicouretrales.

## 2. ACLARACIONES METODOLOGICAS

Este estudio introdujo algunas variaciones respecto a la metodología habitual: en primer lugar, y debido a la ausencia de estudios previos similares, no fue posible determinar un tamaño muestral basado en la desviación estándar, lo que obligó a establecer un *tamaño muestral de conveniencia* y, en base a ese tamaño, comprobar el **poder de contraste** o, lo que es lo mismo, se exploró la probabilidad de que, existiendo una diferencia significativa entre dos muestras, el experimento fuera capaz de descubrirla.<sup>15</sup> El cálculo del poder se llevó a cabo únicamente en aquellos casos en los que las diferencias entre medias no fueron significativas. Teniendo presente que las diferencias fueron significativas en cerca de una quinta parte de las comparaciones de medias, y que el poder fue igual o superior al 80% en el 64% de los casos en que se determinó, el poder de contraste de toda la serie fue adecuado (igualó o superó el 80%) en el 86% de los casos. Considerando que el poder de contraste para las comparaciones de mayor impacto -tamaño nuclear y celular- fue el adecuado, el tamaño muestral puede

considerarse acertado en líneas generales.

La fase experimental bajo microscopía óptica tuvo lugar, en su totalidad, sobre preparaciones teñidas con azul de metileno. Esta técnica, de una extraordinaria sencillez, evita los complejos procesos de la tinción mediante HE. Esta última técnica -la estándar- es de elección en histología y anatomía patológica. Todas las descripciones histológicas se refieren de modo sistemático a los hallazgos tras examen de preparaciones teñidas con HE. Sin embargo, para el usuario ocasional, la tinción con azul de metileno reporta dos grandes ventajas: elimina la necesidad de personal técnico y abrevia el tiempo de tinción. Su principal inconveniente radica en que la tinción no es indeleble: a medio plazo -en torno a un año, en la experiencia del autor-, la tinción desaparece casi por completo. Otra seria limitación es la dificultad que entraña la interpretación de estas preparaciones por personal habituado a las tinciones con HE. No obstante, una vez establecidos los criterios diagnósticos con claridad, este autor encontró una gran facilidad para el manejo de las preparaciones.

En la fase de fijación de las muestras para MET, las piezas fueron lavadas con suero fisiológico para eliminar el exceso de glutaraldehído. El proceder estandarizado es utilizar para ese cometido PBS. La capacidad tamponadora del suero fisiológico es prácticamente superponible a la del PBS lo que hace poco probable que esta modificación haya afectado la morfología de los tejidos examinados. Como ya se comentó, la prelocalización de las zonas

para estudio bajo MET se llevó a cabo en muestras teñidas con azul de metileno. Los artefactos que pudiera derivarse de esa técnica podrían interferir con diagnósticos que exigieran altos índices de elaboración; no es este el caso, dado que del análisis de los cristales solo se extrajeron datos elementales.

La localización de tejido nervioso (nervios, acúmulos ganglionares, terminaciones nerviosas y receptores) mediante técnicas de IHQ, ha sido y sigue siendo llevada a cabo mediante procedimientos que incluyen el uso de cromógenos fluorescentes.<sup>44,57,174-182</sup> Las preparaciones deben ser examinadas mediante microscopios equipados con epifluorescencia, excitadores y filtros de barrera; en definitiva, la utilización de fluorescencia añade complejidad a los procedimientos de IHQ. En esta experiencia, y una vez comprobada la eficacia de los kits de determinación de NPY y VIP en ganglios simpáticos y en tejido procedente de un vipoma, se optó por no utilizar fluorescencia, en bien de la simplicidad. La técnica se simplificó de modo significativo pero el examen de las preparaciones se complicó en igual o mayor medida: la sutil tinción de las estructuras nerviosas obligó a un examen excesivamente dependiente del observador.

En los fundamentos para este trabajo de tesis se asumieron algunas premisas: la de mayor trascendencia fue considerar que la inervación prostática es exclusivamente autonómica. De comprobarse la participación de neuronas cerebrales y espinales en el control de la próstata

humana, como sucede en algunos modelos murinos,<sup>173</sup> la base principal para este trabajo y otros similares previos dejaría de existir, y explicaría el porqué de algunos paralelismos entre las lesiones más evidentes desde el punto de vista de la inervación vegetativa (secciones medulares y lesiones yatrógenas del plexo pélvico) y lesiones menos evidentes (lesiones de los centros superiores, en la terminología de esta tesis).

Otra pieza fundamental en la definición inicial de este trabajo fue considerar que la identificación de los péptidos NPY y VIP es sinónimo de la presencia de NE y acetilcolina, respectivamente. Ese criterio -compartido por no pocos autores.<sup>62,63,183</sup> no es aceptado universalmente. En la medida en que esa asunción sea correcta o no, los presentes resultados pueden o no ser representativos de la realidad.

### **3. ASPECTOS MORFOFUNCIONALES PROSTATICOS Y SINTOMATOLOGIA**

En el análisis de las relaciones entre niveles de PSA y grupos clínicos se detectaron grandes diferencias entre el grupo neurológico sintomático y su contrapartida control. Teniendo presente que los volúmenes prostáticos ecográficos del grupo neurológico fueron ligeramente inferiores a los del grupo control, y que la relación epitelio estromal fue similar en ambos

grupos, esa diferencia en el nivel de PSA debe provenir de la destrucción del epitelio prostático: ITUs, cateterismos, y la presencia de HBP -más prevalente en el grupo neurológico, en este estudio- podrían explicar esas diferencias.

En esta experiencia, la relación epitelio-estromal de los individuos asintomáticos -neurológicos y controles- fue superior a la de los pacientes sintomáticos: en otras palabras, en ausencia de síntomas se detectaron próstatas predominantemente fibrosas, esto es, con relaciones epitelio-estromales bajas. Esta observación difiere de la comunicada por otros autores,<sup>110,125</sup> y destaca la enorme variabilidad del comportamiento biológico de la próstata

Las principales dimensiones analizadas tras el estudio morfométrico bajo MET (superficies nuclear y citoplásmica de las células epiteliales) fueron superiores en los pacientes asintomáticos. Este dato no hace sino resaltar el escaso impacto clínico que se sigue de las modificaciones del contenido epitelial de la próstata. Teniendo presente que los mayores cambios estructurales se producen como consecuencia del aumento del contenido estromal, las modificaciones que pueda sufrir el epitelio -aumento o disminución del tamaño de sus células o de los componentes de estas- tendrían un efecto limitado.

Si bien se detectaron diferencias en el recuento y superficie de los gránulos secretorios de los pacientes sintomáticos y asintomáticos, la relación secretogranular -el cociente entre el sumatorio de las superficies granulares y la superficie celular- fue muy similar en los cuatro grupos clínicos. En definitiva, la actividad secretoria de las células epiteliales se mantuvo

proporcionada con el tamaño celular, con independencia de las particularidades clínicas de cada paciente.

#### **4. CUALIFICACION MORFOFUNCIONAL PROSTATICA EN LAS LESIONES NEUROLÓGICAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR**

El análisis comparativo de los resultados individualizados en función del **ESTATUS NEUROLÓGICO** -lesionados por afectación del componente parasimpático de la innervación del tracto urinario inferior, lesionados por afectación del componente simpático de la innervación del tracto urinario inferior, lesionados por afectación de los centros superiores a la médula lumbosacra (médula dorsal, cervical y encéfalo), y sin alteraciones neurológicas manifestadas- proporcionó resultados poco clarificadores. Por ese motivo, se optó por agrupar -colapsar- las tres categorías de enfermos neurológicos en una sola, y establecer las comparaciones entre los sujetos con y sin alteraciones neurológicas detectables (estatus neurológico global).

Los tests estadísticos no detectaron diferencias significativas entre los niveles de PSA de los enfermos con diferentes lesiones neurológicas, ni entre los sujetos sanos y aquellos con algún tipo de trastorno neurológico. Sin embargo, si existieron diferencias -y notables, en



valores absolutos- entre los sujetos con las lesiones neurológicas más evidentes (lesionados por afectación del componente parasimpático o simpático de la inervación del tracto urinario inferior) y el resto. A la vista de los volúmenes ecográficos, quizá el menor tamaño de las próstatas de los primeros justifique esas diferencias.

En este estudio se detectaron diferencias sustanciales -aunque no significativas, desde el punto de vista estadístico- en los volúmenes medios ecográficos de las próstatas de los sujetos con diferentes lesiones neurológicas, y entre los pacientes con algún tipo de trastorno y los considerados libres de lesiones neurológicas: el tamaño de las próstatas de sujetos "normales" o afectados por las lesiones menos evidentes (lesionados por afectación de los centros superiores a la médula lumbosacra) fue siempre superior, y ello no fue debido a la presencia de signos de HBP; ese hallazgo histológico estuvo presente por igual -no se detectaron diferencias estadísticamente significativas- en unos y otros individuos. El poder de contraste no fue el adecuado (entendiendo como tal un valor  $\geq 80\%$ ) en tres de las seis comparaciones de las medias llevadas a cabo en esta fase del estudio. Probablemente, un tamaño muestral superior hubiera permitido detectar diferencias de significación estadística. Es posible que las lesiones neurológicas bloqueen los cambios estructurales que tienen lugar en la próstata del varón adulto.

#### 4.1 MICROSCOPIA OPTICA Y ESTATUS NEUROLOGICO

De modo similar, el IVP y la relación epitelio-estromal no se vieron afectados por el estatus neurológico. El IVP es un buen indicador de la vascularización prostática: a mayor IVP, mayor flujo sanguíneo y, en teoría, mayor actividad biológica.<sup>184,185</sup> Por analogía con los efectos de la simpatectomía lumbar en las vasculopatías periféricas, serían de esperar diferencias entre los sujetos con compromiso simpático y el resto. En este estudio, sin embargo, los diferentes trastornos neurológicos del tracto urinario inferior -incluida la lesión del componente simpático- no parecieron influir de modo sustantivo en ese índice. El valor promedio de la relación epitelio-estromal para toda la serie fue 0,11 (1:5), cifra en sintonía con los valores habituales en la HBP.<sup>110,125,186</sup> Sin embargo, y teniendo presente que el tamaño de las próstatas de los individuos con lesiones simpáticas y parasimpáticas fue notablemente inferior al de los sujetos considerados sanos, esa relación -que refleja el predominio del compartimento estromal sobre el epitelial, y que, en el sujeto sano, traduce el incremento porcentual del estroma- posiblemente haya detectado la disminución del compartimento epitelial. Este no es el patrón ontogénico habitual en la próstata humana. En las edades medias de la vida -como las de los sujetos incluidos en este estudio- lo habitual es que se produzca un incremento neto en la masa estromal.<sup>186</sup> Quizá, los trastornos vegetativos locales que pudieran tener lugar como consecuencia de la deprivación adrenérgica y/o colinérgica, podrían justificar esa variación en la composición prostática.

## 4.2 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE TRANSMISION Y ESTATUS

### NEUROLOGICO

En esta experiencia, las dimensiones más determinantes abordadas por medio de MET -el área nuclear, el área celular, la distancia núcleo-luminal y la longitud de la membrana polar luminal- no parecieron depender del estatus neurológico. Sin embargo, cuando se compararon esas dimensiones en base al estatus neurológico global -sano o afectado por lesiones neurológicas del tracto urinario inferior- si se observaron algunas diferencias: en concreto, el tamaño de los núcleos de los sujetos con algún tipo de trastorno neurológico fue mayor. A este respecto, no existen referencias otras que las que provienen de la experimentación animal.<sup>129,130,187</sup> La privación vegetativa completa -colinérgica y adrenérgica-, como la que se obtiene tras la ablación experimental del plexo pélvico, se sigue de una disminución del tamaño de las células epiteliales, fundamentalmente a expensas del compartimento supranuclear. En líneas generales, se produce una disminución en el peso fresco y en el contenido proteico de la glándula. Sin embargo, el contenido de DNA se mantiene inalterado. Resulta, por tanto, particularmente llamativo el que, en este estudio, los núcleos de las células epiteliales prostáticas de sujetos con lesiones neurológicas sean mayores que los de sus contrapartidas sanas. Además, tras la privación vegetativa experimental, la distancia máxima desde la membrana nuclear hasta el polo luminal de la célula disminuye.<sup>129,130,187</sup> En el presente estudio no se dieron las condiciones de privación vegetativa absoluta en ningún caso; en

otras palabras, no se detectaron lesiones conjuntas de los componentes parasimpático y simpático de la micción. Quizá la sola integridad de uno de los dos sistemas vegetativos haya sido suficiente para mantener el morfofuncionalismo de la próstata. Lo que parece probado es que las catecolaminas intervienen en el crecimiento de la próstata murina, y que en su ausencia se producen diferentes grados de atrofia de la próstata ventral de la rata macho.<sup>171</sup> En los estudios experimentales, esa disminución se produce como consecuencia de una reducción en el recuento de gránulos secretorios, y de un incremento en el número de vacuolas.<sup>129</sup> En el presente estudio, el recuento de gránulos de densidad electrónica intermedia fue similar, con independencia del estatus neurológico. No obstante, el recuento de gránulos de alta y baja densidad fue inferior en los sujetos con compromiso del sistema vegetativo simpático, aunque el área ocupada por esos gránulos fue significativamente superior en los sujetos con cualquier tipo de lesión neurológica del tracto urinario inferior. A juicio del autor, los gránulos de alta densidad podrían corresponder a gránulos secretorios estándar con un contenido superior al habitual. De cualquier modo, debe establecerse un diagnóstico diferencial con otras inclusiones citoplasmáticas: los gránulos de densidad intermedia -habitualmente asociados con la actividad enzimática y proteolítica- dotan al citoplasma más apical de la célula de una apariencia clara o ligeramente espumosa. En ocasiones, se detecta un gradiente de densidad electrónica desde el núcleo hacia el poro luminal.<sup>188</sup> Algunas lesiones prostáticas poco comunes, como la **melanosis o el nevus azul prostático**, se caracterizan por la presencia de melanina, producto que se identifica en las células en el seno de melanosomas y premelanosomas fácilmente

identificables mediante MET.<sup>189,190</sup> Los **cristaloides intraluminales** tienen una subestructura pobremente definida, con una fina periodicidad que les hace distinguibles cuando son observados bajo MET.<sup>191</sup> En este sentido, en ocasiones, y con grandes magnificaciones, es posible identificar una estructura interna sugerente de cristalización en el seno de los gránulos secretorios de alta densidad electrónica. La aplicación de la transformada de Fourier<sup>192</sup> -un método matemático para el estudio de imágenes dotadas de periodicidad- permitiría aclarar con precisión absoluta esa impresión, y limitaría los posibles diagnósticos diferenciales. También se ha descrito la presencia ocasional de partículas viriformes en el retículo endoplásmico rugoso de las células epiteliales de la próstata.<sup>193</sup> Los cambios *paneth cell-like* (PCLC) pueden tener lugar en las próstatas normales, hiperplásicas y cancerosas (afectadas por neoplasias intraepiteliales prostáticas -PIN- y/o adenocarcinomas). Estos cambios son visiblemente diferenciables de los gránulos secretorios de alta densidad electrónica, y consisten en la formación de gránulos electrodensos de pequeño tamaño (460-690 nm de diámetro) y apariencia lisosomal, que se localizan habitualmente en el citoplasma supranuclear.<sup>194</sup> La formación de gránulos de baja densidad electrónica probablemente obedezca a la disminución del contenido proteico intracelular secundaria a la afectación del sistema simpático.<sup>171</sup> Sin embargo, ese fenómeno también podría haber tenido lugar en el proceso de fijación de los especímenes, lo que explicaría el proceso de vacuolización de las próstatas del resto de individuos con compromisos neurológicos de otra naturaleza... pero no aclararía el porqué de la resistencia a la vacuolización de las próstatas de sujetos "normales".

El número de microvillis por cada  $5\mu$  de membrana epitelial luminal fue sustancialmente inferior en los pacientes con compromiso simpático o parasimpático en relación a los individuos sanos o con lesión de centros superiores de la inervación vesicouretral, si bien únicamente las diferencias entre los sujetos con lesión de centros superiores y aquellos con compromiso parasimpático obedecieron a una relación matemática plausible. Las experiencias con animales han proporcionado resultados superponibles a los que se desprenden de este estudio.<sup>129</sup> Cuando se establecieron las comparaciones en relación al estatus neurológico global (sano o lesionado), el recuento de microvillis fue superponible. La longitud media de los microvillis fue significativamente superior en las lesiones del componente simpático, quizá traduciendo un mecanismo vicariante de la pérdida de superficie de intercambio celular como consecuencia del menor número de microvillis.

En conclusión, el único grupo diagnóstico cuyas características difirieron significativamente de las del resto fue el de **compromiso simpático de la inervación vesicouretral**. Las lesiones neurológicas -en su conjunto- parecen determinar un aumento en la longitud de los microvillis y en el área de los gránulos secretorios.

#### 4.3 INMUNOHISTOQUIMICA Y ESTATUS NEUROLOGICO

En el presente estudio se detectaron grandes diferencias en la densidad de la

inmunorreactividad NPY y VIP entre los sujetos con diferentes estatus neurológicos. La atomización que se produjo tras enfrentar los cuatro posibles estatus neurológicos, por una parte, con las cinco posibles densidades de IR, por otra, hizo imposible un análisis formal de los resultados. Una vez colapsadas las cuatro posibles opciones de estatus neurológico en dos únicas alternativas (sano o lesionado), el resultado fue similar, no siendo posible un análisis matemático aceptable. Tras colapsar las cinco posibles densidades de IR en dos -IR ausente o presente-, y enfrentarlas con el estatus neurológico, se detectaron diferencias sustanciales, pero estadísticamente no significativas. Un estudio similar al presente evaluó la innervación adrenérgica y colinérgica de la musculatura estriada y lisa uretral de sujetos con lesiones medulares suprasacrales (lesionados medulares sometidos a esfinterotomía), y los comparó con los de controles "sanos" (piezas de cistourectomía por carcinoma vesical). Aunque se detectaron diferencias en la densidad de la IR adrenérgica y colinérgica dentro del grupo a estudio, esas diferencias no se dieron entre el grupo a estudio y el grupo control.<sup>195</sup> Es posible que la densidad de las fibras nerviosas y terminaciones NPY-IR y VIP-IR a nivel de la próstata, tampoco se modifique como consecuencia de las lesiones neurológicas. Resultó llamativo el porcentaje de positividades para NPY (100%) y VIP (100%) en los sujetos con lesión simpática, muy superior al del resto; de algún modo, la deprivación simpática hizo más evidente la IR. Teniendo presente que los nervios hipogástricos inducen la contracción de la uretra sin necesidad de acción vasomotora alguna,<sup>196</sup> la lesión simpática no tendría porqué alterar el estatus vasomotor de la próstata y, en consecuencia, podría detectarse IR a nivel de

los vasos prostáticos. Sin embargo, no fue este el caso, dado que la densidad de NPY-IR fue máxima entre las células epiteliales glandulares.

En general, el estudio de la innervación prostática puede ser abordado desde varios puntos de vista. La histología básica -la microscopía óptica- permite la distinción de los diferentes tejidos en función de sus propiedades tintoriales. La identificación de fibras nerviosas y cuerpos celulares ganglionares en preparaciones de HE es posible,<sup>40,197</sup> pero -a juicio del autor- es difícil, inespecífica y está sometida a la subjetividad del explorador. Obviamente, la técnica no permite el acceso a la distribución del neurotransmisor en el órgano diana.

La neuroanatomía prostática también ha sido explorada por medio de MET.<sup>198,199</sup> Como técnica aislada, sus limitaciones son similares a las de la microscopía óptica. Al igual que la microscopía óptica, su rendimiento se multiplica cuando se asocia a técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas.<sup>182</sup>

Para la *cuantificación* tisular de los neurotransmisores son precisos métodos bioquímicos. Existen innumerables referencias respecto a la cuantificación de neurotransmisores en cualquier territorio de la economía, y en la próstata normal e hiperplásica, de modo particular.<sup>50,80,82,120,170,171,195,200-205</sup> Tampoco escasean las referencias en relación a las próstatas denervadas.<sup>195</sup> La principal ventaja del análisis bioquímico reside en que permite una cuantificación precisa de la sustancia a estudio, algo que no está al alcance de las



técnicas de análisis estructural.

Otra posible ruta de acceso al estudio de la innervación prostática es la caracterización de los receptores autonómicos. Esta puede llevarse a cabo mediante técnicas farmacológicas funcionales in vivo o in vitro; el método utilizado con mayor frecuencia es la administración de una sustancia agonista y la observación de la reacción en el tejido bajo análisis.<sup>206,207</sup> Una segunda opción es la inferencial. Consiste en la demostración de las terminales nerviosas que alcanzan las células musculares: la inferencia consiste en que si esas terminaciones nerviosas están presentes, sus correspondientes receptores deben hallarse también presentes en ese tejido.<sup>208</sup> La tercera posibilidad -la más objetiva- es identificar los propios receptores tras provocar su unión a agonistas o antagonistas radiactivos (radioligandos).<sup>73,75-78,88,209-216</sup> La principal ventaja de este método reside en su objetividad -se trata de determinaciones cuantitativas-. Además, la densidad tisular relativa se puede determinar mediante técnicas de autorradiografía a partir de las secciones montadas en portaobjetos.<sup>77</sup> Para mejorar su capacidad de detección, los métodos que utilizan radioligandos y autorradiografía pueden ser combinados con los funcionales.<sup>74,217</sup> El principal problema de las técnicas de radioligandos radica en la complejidad de la infraestructura necesaria. En concreto, el manejo de isótopos radiactivos puede constituir un problema logístico de envergadura.

La IHQ representa una técnica altamente especializada dentro del campo de la

histología, diseñada para evaluar *cualitativamente* elementos específicos, componentes químicos, receptores, enzimas y otras sustancias dentro de las células y los tejidos.<sup>218</sup> Tiene la ventaja de la ubicación precisa de la sustancia bajo estudio, pero asocia el inconveniente de que las determinaciones son cualitativas o semicuantitativas. En este trabajo se optó por identificar los nervios autonómicos y sus terminaciones prostáticas por medio de técnicas de IHQ.

El neuropéptido Y (NPY) es un miembro de la familia de polipéptidos pancreáticos reguladores, constituido por 36 aminoácidos. Inicialmente fue aislado del cerebro porcino.<sup>219</sup> Posteriormente, ha sido identificado en amplias zonas del SNC y periférico de numerosos mamíferos, el hombre incluido.<sup>166,220-222</sup> De modo característico, se colocaliza con la NE y la adenosina 5'-trifosfato (ATP) en los axones vasoconstrictores simpáticos,<sup>62,63,174-176,220,223-225</sup> y con el VIP, la dinorfina y la somatostatina en los axones vasodilatadores.<sup>220,224</sup> La colocalización de la NE y el NPY queda demostrada por el hecho de que la activación simpática da lugar a la liberación de ambas sustancias. Es posible detectar NPY circulante tras el ejercicio, el parto, situaciones de stress físico o emocional... En la evidencia de la colocalización de NPY y NE, se sustenta la utilización de la detección de reactividad NPY como sinónimo de reactividad adrenérgica en este estudio. El NPY ejerce numerosas acciones biológicas, la mejor documentada de las cuales es -precisamente- la vasoconstricción, potenciando ocasionalmente el efecto de la NE.<sup>226,227</sup> A nivel prostático, las fibras nerviosas NPY-IR se localizan en el músculo liso estromal y en las paredes de los vasos sanguíneos, fundamentalmente,<sup>228</sup> y en el tejido conectivo subepitelial, lo que sugiere que participa en la regulación fisiológica de la

contractilidad muscular y del aporte vascular, y en la actividad secretora de la próstata. En estudios ontogénicos en ratas, ha quedado demostrado que, entre otros, los nervios NPY-IR aparecen en el tracto urogenital tras el nacimiento, y que alcanzan el desarrollo completo antes del final de la pubertad y de la aparición del espermatozoides en el epidídimo. Además, la ontogenia de los nervios peptidérgicos coincide con la diferenciación del epidídimo y de los conductos deferentes, sugiriendo que los péptidos liberados a partir de las terminaciones nerviosas podrían estar involucrados, a través de influencias recíprocas con las células diana, en el desarrollo morfofuncional postnatal del aparato genital de la rata macho.<sup>224</sup> Existen evidencias de que la ontogenia de la innervación prostática humana observa patrones similares.<sup>174,229,230</sup>

El VIP -el otro péptido objeto de estudio en este trabajo- es un neuropéptido constituido por 28 aminoácidos que participa de modo activo en el control nervioso autonómico de la motilidad y del flujo sanguíneo del tracto genitourinario. Su precursor, el preproVIP, es prácticamente ubicuo en el tracto urinario inferior del varón; se ha localizado en los conductos deferentes, en la vejiga, en el glándulo del pene, y en los cuerpos cavernosos y esponjosos, en la arteria dorsal del pene y en la túnica albugínea.<sup>230</sup> También forma parte de los sistemas de innervación no adrenérgica-no colinérgica de las próstatas murina y humana.<sup>204,231</sup> Aunque sus funciones a nivel prostático están todavía por establecer, ha sido implicado en la secreción hidroelectrolítica de la próstata. Su localización bajo el epitelio hace presumir que su función se halla en íntima relación con el epitelio suprayacente.<sup>228</sup> El VIP se halla presente en los nervios colinérgicos, circunstancia que fue utilizada por el autor para inferir la presencia de

terminaciones colinérgicas en base a la identificación de IR VIPérgica.<sup>62,183</sup> Recientemente, se ha constatado que el sistema receptor/efector VIP puede ser regulado por los andrógenos circulantes a nivel prostático.<sup>232</sup> Por ejemplo, la orquiectomía determina una disminución dramática del número de receptores VIP en la próstata murina. La inervación VIPérgica de la próstata murina se incrementa con la edad, alcanzando, de modo similar a lo que sucede con la inervación mediada por NPY, su punto máximo en la etapa peripuberal, manteniéndose estable durante la adultez, para decrecer en la ancianidad.<sup>233</sup> Algunas observaciones experimentales sugieren que la próstata humana puede sufrir cambios semejantes.<sup>174,229,231</sup>

Existen interesantes estudios que conjugan MET con IHQ,<sup>182</sup> pero a este autor no le consta que existan experiencias que relacionen hallazgos de morfometría (con microscopía óptica o MET) y resultados de IHQ. De hecho, algunas autoridades científicas han afirmado que la morfometría "debería ser de gran utilidad en estudios sobre receptores autonómicos una vez se desarrollen métodos de tinción rigurosamente específicos".<sup>125</sup> De la ausencia de experiencias previas surge la dificultad para establecer un contraste de opiniones mínimo al respecto.

#### 4.4 TIEMPO DE EVOLUCION DE LAS LESIONES Y ESTATUS NEUROLOGICO

En el contexto del estatus neurológico, también se exploró el efecto del tiempo de evolución de las lesiones sobre algunos rasgos clínicos, sobre los hallazgos estructurales y sobre la densidad de la innervación NPY y VIP. Con toda seguridad (95%), los vínculos que se detectaron no obedecieron a verdaderas relaciones matemáticas en la mayoría de las ocasiones. De entre todos los supuestos explorados -siempre matizados en función del estatus neurológico- únicamente la relación epitelio-estromal de los sujetos con compromiso parasimpático, fue menor cuanto mayor el espacio de tiempo de evolución de la lesión ( $r=-0,92$ ,  $r^2=0,86$ ,  $p=0,02$ ). En otras palabras, el transcurso del tiempo pareció determinar una progresiva universalización del estroma, o reducción del tejido glandular, o ambas cosas. En los escasos estudios en los que se ha abordado el influjo del tiempo de evolución de las lesiones sobre la morfofisiología de la próstata,<sup>195</sup> lo ha sido de manera incidental y sin proporcionar resultados al respecto. No obstante, por analogía con los cambios que acompañan a la vagotomía supraselectiva en el tratamiento de la enfermedad péptica gástrica, la privación de la innervación parasimpática probablemente determine una disminución en la actividad secretora epitelial y, en consecuencia, una progresiva atrofia del mesénquima prostático. Los fenómenos que se supone tienen lugar en la próstata del adulto -entre otros, la disminución del índice epitelio-estromal como consecuencia de la reactivación de la capacidad inductora del seno urogenital embrionario en el estroma prostático- probablemente no se produzcan en las

lesiones parasimpáticas del tracto urinario inferior.

## 5. CARACTERIZACION MORFOFUNCIONAL DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PROSTATA

### 5.1 MICROSCOPIA OPTICA

La media del IVP de las próstatas con signos de HBP no difirió de la de las próstatas sin ese hallazgo histológico. Por el contrario, la **relación epitelio-estromal** resultó significativamente superior (mayor componente epitelial) entre los sujetos con HBP. Este hallazgo -contrario a lo habitual en la HBP-<sup>110,125,186</sup> probablemente se deba a que los tejidos analizados en el presente estudio provienen de la región periuretral. Precisamente es en esa región -a partir de la ZT y de las glándulas periuretrales- donde tiene lugar el proceso de la HBP nodular, y en el seno de esos nódulos hiperplásicos la presencia de componente epitelial es particularmente elevada.<sup>186,234</sup> Así, las determinaciones de la relación epitelio-estromal en esta serie estarían condicionadas por la zona de procedencia de las muestras. No obstante, y a este respecto, experiencias previas en sujetos con HBP, sugieren que la relación epitelio-estromal es menor (menor componente epitelial) en las biopsias procedentes del tejido

periuretral.<sup>125</sup> De cualquier modo, la determinación de la composición tisular prostática mediante morfometría a partir de biopsias -y no de la pieza completa- puede variar sustancialmente entre diferentes glándulas. Se han detectado grandes variaciones en la estimación del componente epitelial en hombres con HBP sintomática.<sup>234</sup> Para conseguir una aproximación realista a esa relación, hubiera sido necesario un análisis estereológico del especimen completo.<sup>10,81,131,186</sup> (algo que, por razones obvias, no podría haber tenido lugar en todos los casos). Algunos autores<sup>125</sup> aseguran que las biopsias radiales de secciones finas de la región media de la próstata proporcionan información superponible a la que se extrae del análisis de los especímenes completos; sería posible detectar grandes diferencias interindividuales en la localización topográfica de la HBP, pero la distribución de los signos de HBP en las próstatas individuales es uniforme y previsible a partir de muestras tisulares limitadas. En este estudio, la búsqueda de relaciones entre los niveles de PSA y el resto de variables producto del análisis morfométrico -relación epitelio-estromal incluida-, resultó infructuosa. Pese a todo, algunas relaciones, aunque pudieran haberse debido al azar, si merecen un comentario. En concreto, el PSA se relacionó con la relación epitelio-estromal de manera débilmente positiva: a mayor relación epitelio estromal -mayor componente epitelial- mayores niveles de PSA. No obstante esa débil evidencia en cuanto a las relaciones entre la relación epitelio-estromal y los niveles de PSA, la cuantificación del componente epitelial mediante morfometría, y la determinación de su relación con los niveles de PSA podría ser útil en la práctica clínica: teóricamente, tendría más valor que la densidad de PSA o que los índices

basados en la estimación de todo el volumen prostático, dado que el PSA es un producto exclusivo del epitelio.<sup>125</sup> Así, la determinación rutinaria de las relaciones PSA-hallazgos de morfometría prostática permitiría conocer con gran precisión el grado de adecuación de los niveles de PSA en cada caso individual. Se abriría con ello una interesante opción para la caracterización de algunos excesos de PSA tras intervenciones por HBP.

## 5.2 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE TRANSMISION

Las **áreas nucleares** de las células epiteliales de las próstatas con y sin signos de HBP no difirieron, pero si lo hicieron los tamaños celulares: las células de los sujetos sin rasgos histológicos de HBP fueron de mayor tamaño que las de los individuos con ese hallazgo, una observación compartida con otros autores.<sup>131</sup> El resto de relaciones (la relación núcleo-citoplasmática, entre ellas) y dimensiones no difirieron de modo significativo entre los sujetos con y sin signos histológicos de HBP. En lo referente al recuento de gránulos secretorios, experiencias anteriores detectaron una aparente disminución no cuantificada del número de vacuolas y gránulos de secreción en los sujetos con HBP en relación con controles sanos.<sup>131</sup>



### 5.3 IHQ

Las densidades de IR NPY y VIP fueron similares en las próstatas con y sin signos histológicos de HBP. Es un hecho conocido que la densidad de receptores colinérgicos es similar en las próstatas intactas y afectadas por HBP.<sup>77,78</sup> En consecuencia, la densidad de la innervación (IR, en definitiva) también debería ser similar en próstatas intactas y afectadas por HBP. La densidad de los receptores adrenérgicos, sin embargo, podría ser inferior en las próstatas hiperplásicas, pero como consecuencia de un incremento volumétrico del estroma, y de la disminución del área glandular.<sup>81</sup> Quizá la procedencia de las muestras analizadas en este estudio -procedentes en su totalidad de la ZT- halla introducido un factor diferenciador con respecto a estudios previos.

## 6. PERSPECTIVAS FUTURAS

La experiencia clínica y la experimentación animal han revelado poderosos lazos entre la innervación y el desarrollo de la próstata y del adenoma de próstata.<sup>129,130,172</sup> En este sentido, la modulación directa de la innervación del tracto urinario inferior no es nueva en el mundo de la neurourología.<sup>237-243</sup> Una de las combinaciones más afortunadas -la rizotomía sacra posterior

unida a la estimulación de las raíces sacras anteriores- ha modificado de modo radical la calidad miccional de muchos lesionados medulares. La propuesta de Ponce de León y colaboradores -bloqueo sacro para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata-<sup>149,172,244</sup> aplica los criterios de neuromodulación directa al tratamiento de la HBP (CPB). Este abordaje terapéutico -en el que se bloquean las eferencias medulares S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub> y S<sub>5</sub> mediante inyección transcutánea de etanol absoluto- ha proporcionado resultados muy alentadores, con una disminución cercana al 50% en la intensidad de los síntomas en el 73% de los pacientes, un incremento promedio de 4,9 ml/sg en el Q<sub>max</sub> en el 56,6% de los pacientes sometidos al procedimiento, y una reducción superior al 50% (51,8%) en el tamaño de la próstata de la mayoría de los 30 pacientes tratados (83,3%).<sup>172</sup> Al parecer, la técnica está desprovista de efectos secundarios mayores. El rendimiento -en términos de disminución de la intensidad de las síntomas y mejoría del flujo miccional- supera el de las drogas más eficaces<sup>164</sup> y se aproxima al que proporciona el patrón oro: la RTUP. En comparación con los tratamientos farmacológicos, su principal desventaja reside en su invasividad. No obstante, las experiencias mediante neuromodulación directa de la innervación prostática han abierto una nueva vía para el tratamiento de la HBP (CPB). Si algún día fuera posible diseñar drogas de administración oral, y de acción selectiva, prolongada y reversible sobre la innervación vesicouretral -y en particular, sobre el componente parasimpático-, el manejo terapéutico de la HBP experimentaría un cambio sin precedentes.

Este estudio no identificó los cambios que acontecen a nivel de las células epiteliales tras la denervación prostática experimental.<sup>129,130</sup> Es posible que los cambios estructurales que -sin duda- tienen lugar en la próstata humana, se produzcan en el estroma<sup>245</sup> y/o en las células basales del epitelio en lugar de acontecer a nivel epitelial. Como consecuencia de la experiencia ya descrita, este grupo de investigación se encuentra empeñado en el desarrollo de dos nuevas líneas de trabajo: la primera, incluye un modelo murino de lesión de motoneurona inferior. La segunda, prevé el cultivo de células epiteliales de próstata murina intacta y denervada como modo de identificar la existencia de subpoblaciones celulares afectadas en mayor medida que otras por la denervación. En ambos casos, se obtendrían series homogéneas, circunstancia que facilitaría el tratamiento estadístico de los resultados.

La aplicación de la metodología descrita más arriba debe permitir extraer conclusiones firmes respecto a las relaciones entre la inervación y el desarrollo de la próstata murina y, por extensión, humana.

## CONCLUSIONES

1. La innervación influye en la morfología de la próstata. El volumen prostático ecográfico de los sujetos con las **lesiones neurológicas más evidentes** (lesiones de los componentes simpático y parasimpático de la innervación del tracto urinario inferior) es sensiblemente inferior al de los individuos con **lesiones de los centros superiores de la micción y al de los sujetos libres de lesiones neurológicas**.

2. La innervación influye en el funcionalismo de la próstata, como lo prueba el hecho de que los niveles de PSA sean muy inferiores en las **lesiones neurológicas más evidentes** (lesiones de los componentes simpático y parasimpático de la innervación del tracto urinario inferior) cuando se comparan con las **lesiones de los centros superiores de la innervación vesicouretral y con los sujetos libres de lesiones neurológicas**.

3. Esas diferencias en los niveles de PSA no se detectan entre los sujetos con **afectación de los centros superiores de la innervación vesicouretral** y los individuos considerados **normales** desde el punto de vista neurológico, como tampoco se detectan diferencias en el volumen prostático ecográfico.

4. Desde el punto de vista ultraestructural, las lesiones neurológicas -en su conjunto, y particularmente las del componente simpático de la innervación del tracto urinario inferior- determinan una disminución en el número de microvillis, y un aumento en la longitud de los microvillis y en el área de los gránulos secretorios.

5. A mayor tiempo transcurrido desde la lesión (parasimpática) de la innervación vesicouretral, próstatas con menor contenido glandular y mayor contenido fibroso.
6. La densidad de la innervación autonómica prostática es superior en los sujetos con **algún tipo de lesión neurológica** (afectación del componente parasimpático de la innervación vesicouretral, afectación del componente simpático de la innervación vesicouretral o afectación de los centros superiores de la innervación vesicouretral) en comparación con los sujetos **sin lesiones neurológicas**.
7. Con independencia del estatus neurológico, a mayor densidad de innervación autonómica (inmunorreactividad NPY y VIP), próstatas menos vascularizadas (menor índice de vascularización prostática).
8. Con independencia del estatus neurológico, la determinación del índice epitelio-estromal mediante morfometría bajo microscopía óptica, y su relación con los niveles de PSA, permitiría una aproximación individualizada -paciente por paciente- a los niveles ideales de PSA, y constituiría un método diagnóstico sencillo y de fácil aprendizaje a considerar en el estudio de la HBP y del cáncer de próstata.
9. La aplicación de las técnicas de morfometría bajo microscopía óptica y electrónica permitiría una aproximación más objetiva y reproducible a los cambios que tienen lugar en la hiperplasia benigna de próstata .



1. Geller, J.: Overview of benign prostatic hypertrophy. *Urology*, 1989; 34(96):57-63; discusión, 87.
2. Arrighi, H.M., Metter, E.J., Guess, H.A. and Fozzard, J.L.: Natural history of benign prostatic hyperplasia with age. *J.Urol.*, 1991; 38 (1 suppl.):4-8.
3. Turner-Warwick, R.: Clinical Urodynamics. *Urol.Clin.North Am.*, 1979; 6:13-30, 171-179.
4. Bates, C.P., Whiteside, C.G. and Turner-Warwick, R.: Synchronous cine pressure-flow cystourethrography. *Br.J.Urol.*, 1979; 42:714-723.
5. Abrams, P.: In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Br.J.Urol.*, 1994; 44(2):153-155.
6. Abrams, P.: BPH, BPE, BPO, or BOO? Be Specific! *Urology Int.*, 1996; 3(2):10-11.
7. Abrams, P, Blaivas, J., Nordling, J. et al.: The objective evaluation of bladder outlet outflow obstruction. En *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. Cockett, A.T.K., Khoury, S., Aso, Y. et al., eds.. Jersey Scientific



Communications International Ltd., , 1993, pp:151-256.

8. Randall, A.: Surgical Pathology of Prostatic Obstruction. Williams & Wilkins, Baltimore, 1931.

9. Moore, R.A.: Benign prostatic hypertrophy of the prostate. A morphological study. J.Urol., 1943; 50:680-686.

10. Franks, L.M.: Benign nodular hyperplasia of prostate: a review. Ann.R.Coll.Surg., (Engl.), 1954; 14:92-106

11. Robson, M.C.: The incidence of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma in cirrhosis of the liver. J.Urol., 1964; 92:307-310.

12. Harbitz, T.B. and Haugen, O.A.: Histology of the prostate in elderly men. A study in an autopsy series. Acta Path.Microbiol.Scand., (A), 1972; 80:756-768.

13. Berry, S.J., Coffey, D.S., Walsh, P.C. and Ewing, L.L.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J.Urol., 1984; 132:474-479.

14. Páez, A., Fernández, C., Diego, A., Prieto L. et al.: Hiperplasia benigna de la próstata (HBP): aspectos patogénicos. Arch.Esp.de Urol., 1991; 44(3): 229-236.
15. Rothman, K.J.: Modern Epidemiology. Little, Brown & Company, Boston, 1986, pp:23-34.
16. Usón, A., Páez, A., and Usón-Jaeger, J.: The Natural history and Course of Untreated Benign Prostatic Hyperplasia. Eur.Urol., 1991; 20 (suppl.2):22-26.
17. Barry, M.J.: Epidemiology and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia. AUA Update Series, 1993, volume XII, lesson 2, 9-15.
18. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study of Transurethral Resection for Benign Prostatic Hyperplasia.: A comparison of quality of life with patient reported symptoms and objective findings in men with benign prostatic hyperplasia. J.Urol., 1993; 150:1696-1700.
19. Glynn, R.J., Campion, E.W., Bouchard, G.R. and Silbert, J.E.: The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. Am.J.Epidemiol., 1985; 121:78-90.

20. Quill, D.S., Devlin, H.B., Plant, J.A., Denham, K.R., McNay, R.A. and Morris, D.:  
Surgical operation rates: A twelve years experience in Stockton on Tees.  
Ann.Roy.Coll.Surg.Eng., 1983; 65:248-253.
  
21. Stephenson, W.P., Chute, C.G., Guess, H.A., Schwartz, S, and Lieber, M.: Incidence  
and outcome of surgery for benign prostatic hyperplasia among residents of Rochester,  
Minnesota: 1980-87. A population-based study. Urology. 1991; 38 (1 suppl.):32-42.
  
22. McPherson, K.: Why do variations occur? En The challenge of medical practice variation.  
Money, G. and Anderson, T.F. (eds.). McMillan, 1980.
  
23. Chute, C.G., Stephenson, W.P., Guess, H.A. et al.: Benign prostatic hyperplasia: a  
population based study. Eur.Urol., 1991; 20(suppl.2):18-21.
  
24. Teboul, F., Ecochard, R., Colin, C. et al: Descriptive analysis of a series of prostatic  
operations for prostatic adenomas in inhabitants of Lyon, France, in 1988. Eur.Urol., 1991;  
20(suppl.2):18-21.
  
25. Sidney, S., Quesenberry, C., Sadler, M.C., et al.: Risk factors for surgically treated  
benign prostatic hyperplasia in a prepaid health plan. Urology, 1991; 38 (1 suppl.):13-19.

26. Epstein, R.S., Lydick, E.G., deLabry, L. and Vokonas, P.S.: the VA Normative Aging Study. *Urology*, 1991; 38 (1 suppl.): 9-12.
  
27. Diokno, A.C., Brown, M.B., Goldstein, N. and Herzog, A.R.: Epidemiology of bladder emptying symptoms in elderly men. *J.Urol.*, 1992; 148: 1817-1821.
  
28. Yesalis, C.E., Lemke, J.H., Wallace, R.B., Kohout, F.J. and Morris, M.C.: The Iowa rural health study. *Arch.Environ.Health*, 1985; 40:245-253.
  
29. Chute, C.G., Panser, L.A., Girman, C.J., Oesterling, J.E., Guess, H.A. and Jacobsen, S.J.: The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J.Urol.*, 1993; 150:85-89.
  
30. Sánchez, E.: Nuevas aplicaciones del antígeno específico prostático (PSA) en el diagnóstico del cáncer de próstata. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 1996.
  
31. Riehman, M. and Bruskewitz, R.: New options in benign prostatic hyperplasia. *Hosp.Pract.*, 1993; 28:17-20, 23-24.

32. Birkhoff, J.D.: Natural history of benign prostatic hypertrophy. En *Benign Prostatic Hypertrophy*. Hinman (ed.). Springer-Verlag, New York, 1983, cap.1:5-9.
  
33. Ball, A.J.: The natural history of untreated *Prostatism*. *Br.J.Urol.*, 1981; 53:613-616.
  
34. Isaacs, J.T.: Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacological intervention. *Prostate*, 1990, suppl.3:1-7.
  
35. McNeal, J.E.: Development and comparative anatomy of the prostate. En *Benign Prostatic Hyperplasia*. NIAMDD Workshop Proceedings, Feb.20-21 , 1975. Grayhack, J.T., Wilson, J.D. and Scherbenske, M.J. (eds.). US Department of Health, Education and Welfare publication no (NIH) 76-113, 1976, pp:1-16.
  
36. McNeal, J.E.: The prostate gland: Morphology and pathology. *Monogr.Urol.*, 1983; 4:3-33.
  
37. McNeal, J.E.: Normal histology of the prostate. *Am.J.Surg.Pathol.*, 1988; 12(8):619-633.
  
38. Vandredis, M.: La pathogenie de l'hypertrophie benigne de la prostate. *Minerva Urol.Nefrol.*, 1988; 40(suppl.2): 3-4.

39. Ayala, A.G., Vae, Y.R., Bababian, Y.R., Troncoso, P. and Grignon, D.J.: The prostatic capsule. Does it exist? It's importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.*, 1989; 13:21-27.
  
40. Lepor, H., Gregerman, M., Crosby, R., Mostofi, F.K. and Walsh, P.C.: Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J.Urol.*, 1985; 133(2):207-212.
  
41. Walsh, P.C. and Donker, P.J.: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J.Urol.*, 1982; 128:492-497.
  
42. Hornung, R., Presek, P. and Glossman, H.: Alpha adrenoceptors in rat brain: Direct identification with prazosin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*, 1979; 308:223-230.
  
43. Karliner, J.S., Barnes, P., Hamilton, C.A. and Dollery, C.T.: Alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors in guinea-pig myocardium: Identification by binding of a new radioligand, [<sup>3</sup>H]prazosin. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 1979; 90:142-149.
  
44. Crowe, R., Chapple, C. and Burnstock, G.: The Human Prostate Gland: A Histochemical and Immunohistochemical Study of Neuropeptides, Serotonin, Dopamine beta-hydroxylase and

Acetylcholinesterase in Autonomic Nerves and Ganglia. *Br.J.Urol.*, 1991; 68:53-61.

45. Bruschini, H., Schmidt, R.A. and Tanagho, E.A.: Neurologic control of prostatic secretion in the dog. *Invest.Urol.*, 1978; 15:288-291.

46. Vaalasti, A. and Hervonen, A.: Autonomic innervation of the human prostate. *Invest.Urol.*, 1980; 17:293-297.

47. Gilpin, C.J., Dixon, J.S., Gilpin, S.A. et al: The fine structure of autonomic neurons in the wall of the human urinary bladder. *J.Anat.*, 1983; 137:705-713.

48. Gosling, J.A.: Autonomic Innervation of the Prostate. En *Benign Prostatic Hypertrophy*. Hinman (ed.). Springer-Verlag, New York, 1983, cap.32:349-360.

49. Kuntz, A.: *The Autonomic Nervous System*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1945

50. Sundin, T. and Dahlström, A.: The sympathetic innervation of the urinary bladder and urethra in the normal state and after parasympathetic denervation at the spinal root level. An experimental study in cats. *Scand.J.Urol.Nephrol.*, 1973; 7:131-149.

51. Elbadawi, A. and Schneck, E.A.: Dual innervation of the mammalian urinary bladder. A histochemical study of the distribution of cholinergic and adrenergic nerves. *Am.J.Anat.*, 1966, 119:405.
  
52. Elbadawi, A.: Neuromorphologic Basis of Vesicourethral Function: I. Histochemistry, Ultrastructure, and Function of Intrinsic Nerves of the Bladder and Urethra. *Neurourol.Urodyn.*, 1982; 1:3-50.
  
53. Vega, J.A., Martínez, A., Coalla, C., Bengoechea, M.E. y Pérez-Casas, A.: Inervación colinérgica de la próstata de la rata blanca (*Rattus norvergicus*). *Arch.Esp.de Urol.*, 1989; 42:293.
  
54. Benítez, H.H., Masurovsky, E.B. and Murry, M.R.: Interneurons of the sympathetic ganglia in organotypic culture: a suggestion as to their function, based on three types of study. *J.Neurocytol.*, 1974; 3:363-384.
  
55. Larsson, L.I., Fahrenkrug, J. and Schaffalitzky de Muckadell, O.B.: Occurence of nerves containing vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the male genital tract. *Life.Sci.*, 1977; 21:503.



56. Alm, P., Aluments, J., Hakanson, R., Owman, C., Sjöberg, N.O., Sundler, F. and Walles, B.: Origin and distribution of VIP (vasoactive intestinal polipeptide)-nerves in the genito-urinary tract. *Cell.Tissue.Res.*, 1980; 205:337.
  
57. Gu, J., Polak, J.M., Probert, L., Islam, K.N., Marangos, P.J., Mina, S., Adrian, T.E., McGregor, G.P., O'Shaughnessy, D.J. and Bloom, S.R.: Peptidergic innervation of the human genital tract. *J.Urol.*, 1983; 130:386-391.
  
58. Vaalasti, A., Tainio, H., Pelto-Huikko, M. and Hervonen, A.: Light and electron microscope demonstration of VIP and enkephalin-immunoreactive nerves in the human male genito-urinary tract. *Anat.Rec.*, 1986; 215:21-27.
  
59. Adrian, T.E., Gu, J., Allen, J.M. et al: Neuropeptide Y in the human male genital tract. *Life.Sci.*, 1984; 35:2643-2648.
  
60. Vega, J.A., Zubizarreta J.F., Del Valle, M., Hernandez, L.C. y Pérez-Casas, A.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-like immunoreactivity in intraprostatic neurons and major pelvic ganglia in the rat. *Arch.Esp.Urol.*, 1990, 43(1):93-96.
  
61. Di Sant'Agnese, P.A., de Mesy Jensen, K.L., Churukian, C.J. et al.: Human prostatic

endocrine-paracrine (APUD) cells. *Arch.Pathol.Lab.Med.*, 1985; 109:607-612.

62. Lundberg, J.M.: Evidence for coexistence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine in neurons of cat exocrine glands. *Acta Physiol.Scand.*, 1981; suppl.496:57.

63. Lundberg, J.M. and Tatemoto, K.: Pancreatic polypeptide family (APP, BPP, NPY and PYY) in relation to sympathetic vasoconstriction resistant to  $\alpha$ -adrenoceptor blockage. *Acta Physiol.Scand.*, 1982; 116:393-397.

64. Schultzberg, M., Hökfelt, T., Nilsson, L. et al: Distribution of peptide- and catecholamine-containing neurons in the gastrointestinal tract of rat and guinea-pig: immunohistochemical studies with antisera to substance P, VIP, enkephalin, somatostatin, gastrin/cholecystokinin, neurotensin and dopamine  $\beta$ -hydroxylase. *Neuroscience*, 1980; 5:689-744.

65. Viveros, O.H. and Wilson, S.P.: The adrenal chromaffin cell as a model to study the co-secretion of enkephalins and catecholamines. *J.Auton.Nerv.Syst.*, 1983; 7:41-58.

66. Crowe, R., Kamm, M.A., Burnstock, G. and Lennard-Jones, J.E.: Peptide-containing neurons in different regions of the submucous plexus of human sigmoid colon.

Gastroenterology, 1992, 102:461-467.

67. Ju, G., Hökfelt, T., Brodin, E., Fahrenkrug, J., Fischer, J.A., Frey, P., Elde, R.P. and Brown, J.C.: Primary sensory neurons of the rat showing calcitonin gene-related peptide immunoreactivity and their relation to substance P, somatostatin, galanin, vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin-immunoreactive ganglion cells. *Cell.Tissue.Res.*, 1987; 247:417-431.

68. Hökfelt, T., Johansson, O., Ljungdhal, A. et al: Peptidergic neurons. *Nature*, 1980; 284:515-521.

69. Durzendorfer U., Jonas D. and Weber W.: The autonomic innervation of the human prostate. Histochemistry of acetylcholinesterase in the normal and pathologic states. *Urol.Res.*, 1976; 4:29-31.

70. Blaivas, J.G.: Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hypertrophy. *Urology*, 1988; 32(6 suppl.):5-11.

71. Caine, M.: Alpha-adrenergic mechanisms in dynamics of benign prostatic hypertrophy. *Urology*, 1988; 32(6 suppl.):16-20.

72. Jiménez Cruz, J.F., Server Pastor, G., Rioja Sanz, C., Salinas Casado, J., Vela Navarrete, R. y Virseda Chamorro, M.: Eficacia y seguridad terapéuticas de Prazosín en el tratamiento sintomático de la hipertrofia prostática benigna. *Act.Urol.Esp.*, 1990; 14:31-35.
73. Lepor, H. and Shapiro, E.: Characterization of  $\alpha_1$  adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.*, 1984; 132:1226-1229.
74. Hedlund, H., Andersson, K.E. and Larsson, B.: Alpha adrenoceptors and muscarinic receptors in the isolated human prostate. *J.Urol.*, 1985; 134:1291-1298.
75. Yamada, S., Ashizawa, N., Ushijima, H., Nakayama, K., Hayashi, E. and Honda, K.: Alpha- $_1$  Adrenoceptors in Human Prostate: Characterization and Alteration in Benign Prostatic Hypertrophy. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 1987; 242(1):326-330.
76. Shapiro, E. and Lepor, H.: Alpha $_2$  adrenergic receptors in hyperplastic human prostate: identification and characterization using ( $^3\text{H}$ )-rauwolscine. *J.Urol.*, 1986; 135:1038-1042
77. Lepor, H. and Kuhar, M.J.: Characterization and localization of the muscarinic cholinergic receptor in human prostatic tissues. *J.Urol.*, 1984; 132:397-402.

78. Gup, D.I., Shapiro, E., Baumann, M. and Lepor H.: Autonomic receptors in human prostate adenomas. *J.Urol.*, 1990, 143:179-185.
79. Baumgarten, H.G., Falck, B., Hostein, A.F., Owman, Ch. and Owman, T.: Adrenergic innervation of the human testes, epididymis, ductus deferens and prostate: a fluorescence microscopic and fluorimetric study. *Z.Zellforsch*, 1968; 90:81.
80. Park, Y., Sugiyama, T., Kaneko, S. and Kurita, T.: Sympathetic Contribution to Bladder Outlet Obstruction: Quantitative Analysis of Tissue Catecholamine Content. *Neurourol.Urodyn.*, 1986; 5:573-577.
81. Bartsch, G., Muller, H.L., Oberholzer, M. and Rohr, H.P.: Light microscopic stereological analysis of the human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.*, 1979; 122:487-491.
82. Lepor, H., Shapiro, E., Bowsher, R.R. and Henry D.P.: Determination of norepinephrine levels in the adult human prostate. *J.Urol.*, 1990; 144:1263-1266.
83. Gilpin, S.A., Gilpin, C.J., Dixon, J.S. and Kirbin, R.S.: The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. *Br.J.Urol.*, 1986; 58:378-381.

84. Lawson, R.K. et al.: The natural history of benign prostatic hyperplasia. AUA UPDATE SERIES, 1986. Lesson 19 (vol.V).
85. Lytton, B.: Interracial Incidence of Benign Prostatic Hypertrophy. En Benign Prostatic Hypertrophy. Hinman (ed.). Springer-Verlag, New York, 1983, cap.3:22-26.
86. Ashley, D.J.B.: Observations on the epidemiology of prostatic hyperplasia in Wales. Br.J.Urol., 1966; 38:567-569.
87. Movsas, S.: Prostatic obstruction in the African and Asiatic. Br.J.Surg., 1966; 53:538-543.
88. Kawabe, K., Moriyama, N., Hamada, K. and Ishima, T.: Density and localization of  $\alpha_1$ -adrenoceptors in hypertrophied prostate. J.Urol., 1990; 143:592-595.
89. Araki, H., Watanabe, H., Mishina, T. and Nakao, M.: High-risk group for benign prostatic hypertrophy. Prostate, 1983; 4:253-264.
90. Sanda, M., Beaty, T., Stutzman, R., Childs, B. and Walsh, P.C.: Genetic Susceptibility of Benign Prostatic Hyperplasia. Abstract n° 267. Proceedings of the AUA Eighty-ninth

Annual Meeting. May 14-19, 1994.

91. Van de Reis, L.: Benign prostatic hypertrophy and coronary heart disease: correlation or coincidence?. J. Am. Geriatr. Soc., 1959; 7:866-869.

92. Sidney, S.: Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. J. Urol., 1987; 138:795-797.

93. Jakobsen, H., Torp-Pedersen, S., Juul, N. and Hald, T.: The long term influence of vasectomy on prostatic volume and morphology in man. Prostate, 1988; 13:57-67.

94. Rotkin, I.D.: Origins, Distribution, and Risks of Benign Prostatic Hypertrophy. En Benign Prostatic Hypertrophy. Hinman (ed.). Springer-Verlag, New York, 1983, cap.2:10-21.

95. Stumpf, H.H., Wilens S.L.: Inhibitory effects of portal cirrhosis of liver on prostatic enlargement. Arch. Intern. Med., 1953; 91:304-309.

96. Van Thiel, D.H.: Prostatic hypertrophy in the elderly cirrhotic patient: an estrogenic or androgenic response. Hepatology, 1989; 9(1):167-168.

97. Frea, B.: Correlation between liver cirrhosis and benign prostatic hyperplasia: a morphological study. *Urol.Res.*, 1987; 15:311-314.
98. Walsh, A., Marberger, H., Morales, P. and Murnaghan, F.: Indications for prostatectomy- Mandatory and optional. En *Benign prostatic hypertrophy*, Springer-Verlag, Hinman (Ed.): New York. pp:771-775, 1983
99. Yokoyama, M., Seki, N., Tamai, M. and Takeuchi, M.: Benign prostatic hyperplasia in a patient castrated in his youth. *J.Urol.*, 1989; 142:134-135.
100. Wilson, J.D.: The testes and the prostate: a continuing relationship. *N.Engl.J.Med.*, 1987; 317(10):628-629.
101. Walsh, P.C.: The role of estrogen/androgen synergism in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.*, 1988; 139:826.
102. Farnsworth, W.E.: Possible causative factors. En *Benign Prostatic Hypertrophy*. Hinman (ed.). Springer-Verlag, New York, 1983, cap.14:145-151.
103. Syms, A.J., Harper, M.E. and Griffiths, K.: The effect of prolactin on human BPH



epithelial cell proliferation. Prostate, 1985; 6:145-153.

104. Christensen, M.M. and Bruskewitz, R.C.: Clinical Manifestations of Benign Prostatic Hyperplasia and Indications for Therapeutic Intervention. Urol.Clin.North Am., 1990; 17(3):509-516.

105. Grayhack, J.T. et al.: The effect of testicular irradiation on established BPH in the dog: evidence of a non-steroidal testicular factor for BPH maintenance. J.Urol., 1985; 134:1276-1281.

106. McKeehan, W.L. et al.: Direct Mitogenic Effects of Insulin, Epidermal Growth Factor, Glucocorticoid, Cholera Toxin, Unknown Pituitary Factors and Possibly Prolactin, but not Androgen, on Normal Rat Prostate Epithelial Cells in Serum-free, Primary Cell Culture. Cancer Res., 1984; 44:1988-2010.

107. Lepor, H. Introduction. Urology, 1988; 32 (6 suppl.): 3-4.

108. Moreno Sierra, J. y Resel Estévez, L.: Generalidades. En Factores Reguladores del Crecimiento Prostático. Resel Estévez, L. y Moreno Sierra, J. (eds.). BOK, SA, ediciones, Madrid, 1994, cap.1:13-20.

109. Jinno, H. et al.: Prostate Growth Factor in the Extracts of Benign Prostatic Hypertrophy. Partial Purification and Physicochemical Characterization. Eur.Urol., 1986; 12:41-48.
110. Chung, L.W.K. and Cunha, G.R.: Stromal-epithelial interactions: II. Regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme. Prostate, 1983; 4:503-511.
111. Bruchovsky, N. and Lieskovsky, G.: Increase ratio of  $5\alpha$ -reductase:  $3\alpha(\beta)$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities in the hyperplastic human prostate. J.Endocrinol., 1979; 80:289-301.
112. Rasmusson, G.H.: Biochemistry and pharmacology of  $5\alpha$ -reductase inhibitors. En Pharmacology and Clinical Uses of Inhibitors of Hormone Secretion and Action. Furr, B.J.A. and Wakeling, A.E. (eds.). Baillière Tindall, London, 1987, pp:308-325.
113. Páez, A., Luján, M., Martín, E., Gago, A., Fernández, I., Ruiz, J.L. y Berenguer, A.: Rendimiento de la ecografía renal en el estudio del *prostatismo*: LXI Congreso Nacional de la Asociación Española de Urología. Santander, Mayo 1996.
114. Roehrborn, C., Di Silverio, F., Leriche, A., Rübber, H. y Watanabe, H.: Estudio diagnóstico de los pacientes que presentan síntomas sugerentes de prostatismo. En Conferencia

Internacional sobre la Hiperplasia Prostática Benigna (HBP). Cockett, A.T.K., Aso, Y., Chatelain, C., Denis, L., Griffiths, K., Khoury, S. y Murphy, G., (eds.). Ediciones Díaz de Santos, S.A., Madrid, 1993, pp:83-121.

115. Narayan, P. and Foster, L.: The Role of Intravenous Urography, Ultrasonography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: En Problems in Urology: Controversies and Advances in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Lepor, H. and Paulson, D.F. (eds.). Lippincott, Filadelfia, 1991, vol.5(3):369-379.

116. Bosniak, M.A.: Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. Urol.Clin.North Am., 1993; 20(2):217-230.

117. Warshauer, D.M., McCarthy, S.M., Street, L. et al: Detection of Renal Masses: Sensitivities and Specificities of Excretory Urography/Linear Tomography, US and CT. Radiology, 1988., 169: 363-365.

118. Watanabe, H., Igari, D., Tanahashi, Y. et al.: Transrectal ultrasonotomography of the prostate. J.Urol., 1975; 114:734.

119. Petrisch, P.H., Colombo, Th., Rauchenwald, M., Winter, J. and Dörfler, O.: Ultrasonography of Urinary Tract and Micturition as an Alternative to Radiologic Investigations in the Spinal-Cord-Injured Patient. *Eur.Urol.*, 1991; 20:97-102.
120. Brandes, D., Kirchheim, D. and Scott, W.W.: Ultrastructure of the human prostate: normal and neoplastic. *Lab.Invest.*, 1964, 13:1541-1560.
121. Algaba, F.: Bases morfológicas del desarrollo de la hiperplasia prostática. *Patología*, 1993, 26:113-119
122. Rosai, J.: Male reproductive system. En *Ackerman's Surgical Pathology*, 8<sup>a</sup> ed.. Juan Rosai, ed.. Mosby-Year Book, Inc., St.Louis, Missouri (USA), 1996, vol.1, pp:1221-1224.
123. Rohr, H.P., Oberholzer, M., Bartsch, G. and Keller, M.: Morphometry in experimental pathology: methods, baseline data and applications. *Int.Rev.Exp.Path.*, 1976, 15:233,
124. De Angeli, S., Fandella, A., Conconi, M.T., Anselmo, G. and Parnigotto, P.P.: Growth, Morphology, and Morphometry of Human Hypertrophic Prostate Cells Treated With Suramin In Vitro. *Prostate*, 1994, 25:117-124.

125. Marks, L., Treiger, B., Dorey, F.J., Fu, Y.S. and deKernion, J.B.: Morphometry of the prostate: I. Distribution of tissue components in hyperplastic glands. *Urology*, 1994, 44(4):486-492.
126. Laroque, P.A., Prahalada, S., Molon-Noblot, S., Cohen, S.M., Soper, K., Duprat, P., Peter, C.P. and Van Zwieten, M.J.: Quantitative evaluation of glandular and stromal compartments in hyperplastic dog prostates: effect of 5-alpha reductase inhibitors. *Prostate*, 1995, 27:121-128.
127. Mao, P., Nakao, K., Bora, R. and Geller, J.: Human benign prostatic hyperplasia. *Arch.Path.*, 1965, 79:270
128. Fisher, E.R. and Jeffrey, W.: Ultrastructure of human normal and neoplastic prostate; with comments relative to prostatic effects of hormonal stimulation in rabbit. *Amer.J.Clin.Path.*, 1965, 44:119.
129. Wang, J-M., McKenna, K.E., McVary, K.T. and Lee, C.: Requirement of Innervation for Maintenance of Structural and Functional Integrity in the Rat Prostate. *Biol.Reprod.*, 1991; 44:1171-1176.

130. Martínez-Piñeiro, L., Dahiya, R., Nunes, L.L., Tanagho, E.A. and Schmidt, R.A.: Pelvic Plexus Denervation in Rats Causes Morphologic and Functional Changes of the Prostate. *J.Urol.*, 1993; 150:215-218.
131. Bartsch, G., Frick, J., Rüegg, Bucher, M., Holliger, O., Oberholzer, M. and Rohr, H.P.: Electron microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.*, 1979, 122:481-486.
132. Blaivas, J.G., Awad, S.A., Bissada, N., Khanna, O.P., Krane, R.J., Wein, A.J. and Yalla, S.: Urodynamic Procedures: Recommendations of the Urodynamic Society: Procedures That Should Be Available for routine Urologic Practice. *Neurourol.Urodyn.*, 1982; 1:51-55.
133. McConnell, J.D.: Why pressure-flow studies should be optional and not mandatory studies for evaluating men with benign prostatic hyperplasia. *Br.J.Urol.*, 1994; 44(2):156-158.
134. Gerstenberg, T.C., Andersen, J.T., Klarskov, P., Ramírez, D. and Hald, T.: High flow intravesical obstruction in men: symptomatology, urodynamics an the results of surgery. *J.Urol.*, 1982; 127:943-945.
135. Siroky, M.B.: Interpretation of Urinary Flow Rates. *Urol.Clin.North Am.*, 1990;

17(3):537-542.

136. Chancellor, M.B. and Kiilholma, P.: Urodynamic Evaluation of Patients Following Spinal Cord Injury. *Sem.Urol.*, 1992; 10(2):83-94.

137. Ouslander, J., Leach, G. Abelson, S. et al.: Simple versus multichannel cystometry in the evaluation of bladder function in an incontinent geriatric population. *J.Urol.*, 1983; 129:1175-1178.

138. Moeller, B.A.: Autonomic dysreflexia in injuries below the sixth thoracic segment. *JAMA*, 1973; 224:1295.

139. Trop, C.S. and Bennett, C.: The Evaluation of Autonomic Dysreflexia. *Sem.Urol.*, 1992; 10(2):95-101.

140. Bauer, S.B.: Pediatric Neuro-Urology. En *Clinical Neuro-Urology*. Ed.Little Brown, Co., Boston, 1991, cap.24:375

141. Romero Maroto, J., López, C. y Gómez, J.J.: Mielodisplasia. En *Urodinámica Clínica*, 2ªEd. Eds. Salinas, J. y Romero, J. MSD, Madrid, 1995, cap.25:425-437

142. Bradley, W.E.: Fisiología de la vejiga urinaria. En UROLOGIA Campbell. Eds. Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D. y Stamey, T.A. Editorial Médica Panamericana, 1988.  
Cap.4:137-195
143. Martínez-Agulló, E., Sanz, S. y Martínez, R.: Vejiga neurógena por lesión traumática. En Urodinámica Clínica, 2ªEd. Eds. Salinas, J. y Romero, J. MSD, Madrid, 1995,  
cap.26:439-460
144. Amarenco, G., Bosc, S. et Boiteau, F.: Les complications urologiques de la sclérose en plaques. Presse Med., 1996, 25:1007-1010
145. Perales, L., Fernández, E. y Jiménez, M.: Esclerosis múltiple. Repercusión urológica. En Urodinámica Clínica, 2ªEd. Eds. Salinas, J. y Romero, J. MSD, Madrid, 1995,  
cap.31:505-512
146. Ross, M.A.: Neuropathies Associated with Diabetes. Contemporary Clinical Neurology, 1993, 77:111-124
147. Grasso, M., Lania, C., Buonaguidi, A., Hurle, R., Poma, R., Colombo, R., Belinzoni, P. and Rigatti, P.: Evaluation of the activity of the bladder muscle and analysis of bladder



function in subjects with diabetes mellitus under insulin treatment. *Minerva Urol.Nefrol.*, 1990, 42:201-205

148. Nadelhaft, I., Vera, P.L. and Steinbacher, B.: Hypertrophic neurons innervating the urinary bladder and colon of the streptozotocin-diabetic rat. *Brain.Res.*, 1993, 609:277-283

149. Ponce de León, I. and Ponce de León Jr., J.: Sacral blockade ( $S_{3,4,5}$ ) in the nonoperative treatment of benign prostatic hyperplasia. Abstract #576. Proceedings Book of the 22<sup>nd</sup> Congress of the SOCIETE INTERNATIONALE D'UROLOGIE, 1991, Sevilla.

150. Baak, J.P.A. and Oort, J.: A Manual of Morphometry in Diagnostic Pathology. Springer-Verlag, Berlin, 1983, cap.2, pp:34-39.

151. Sternberger, L.A.: Immuno-cytochemistry. 2nd ed., John New York and Chischester: Wiley & Sons, 1979.

152. Rosner, B. Fundaments of Biostatistics. Bernard Rosner, ed. 4th ed, Duxbury Press, 1995, pp:285.

153. Carrasco, J.L.. El Método Estadístico en la Investigación Médica. Carrasco, J.L., ed.

Editorial Ciencia 3, Madrid, 1984, cap.4, pp:245.

154. Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J. and Cooner, W.H.: The use of age-specific PSA reference ranges in men 60 years of age or older. *J.Urol.*, 1995, 153(4):1160-1163.

155. Hiatt, R.A. and Friedman, G.D.; The frequency of kidney and urinary tract diseases in a defined population. *Kidney Int.*, 1982; 22:63-68.

156. Romero, P. y Amat, M.: Síndrome de prostatismo en consultas externas de urología. Su incidencia en un hospital comarcal. *Arch.Esp.de Urol.*, 1993; 46:277-283.

157. Páez, A., Prieto, L., Salinas, J., Delgado, J.A., Del Corral, J., Begara, F., Silmi, A. y Resel, L.: Aspectos clínicos de la hiperplasia benigna de la próstata: los tiempos cambian. *Arch.Esp.de Urol.*, 1992; 45(2):111-117.

158. Danesghari, F. and Crawford, E.: Benign prostatic disease: a growing challenge in the 1990s. *Postgraduate Medicine*, 1993; 84-92.

159. Hunter, D.J.W., Berra-Unamuno, A. and Martín-Gordo, A.: Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in spanish men 50 years old or older. *J.Urol.*, 1996,

155:1965-1970.

160. Resel E.L.: Patología prostática: hipertrofia benigna. En Patología Nefrourológica en Geriatria. Ribera Casado, J.M. (ed.). Editores Médicos S.A., Madrid. 1988, cap.16:175-182.

161. Weitz, H.H. and Goldman, L.: Noncardiac Surgery in the Patient with Heart Disease. Med.Clin.North Am., 1990, 71(3):413-431.

162. Seaman, E.K., Jacobs, B.Z., Blaivas, J.G. and Kaplan, S.A.: Persistence or recurrence of symptoms after transurethral resection of the prostate: a urodynamic assessment. J.Urol., 1994, 152(3):935-937.

163. Gormley, G.J., Stoner, E., Bruskewitz, R.C., Imperato-McGingley, J., Walsh, P.C., McConell, J.D., Andriole, G.L. et al.: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N.Engl.J.Med., 1992, 327:1185-1191.

164. Lepor, H. et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N.Engl.J.Med., 1996, 335:533-539.

165. Lamano-Carvalho, T.L., Favaretto, A.L., Petenusci, S.O. and Kempinas, W.G.:

Prepubertal development of rat prostate and seminal vesicle following chemical sympathectomy with guanethidine. *Braz.J.Med.Biol.Res.*, 1993, 26(6):639-646.

166. Warburton, A.L. and Santer, R.M.: Sympathetic and sensory innervation of the urinary tract in young adult and aged rats: a semi-quantitative histochemical and immunohistochemical study. *Histochem.J.*, 1994, 26(2):127-133.

167. Kirby, R., Fowler, C., Gosling, J. and Bannister, R.: Urethro-vesical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 1986; 49:554-562.

168. Kanter, P.M., Bullard, G.A. and Pavelic, Z.P.: Prostatic atrophy in dogs after intravenous administration of a ureido-ethylimidazoline derivative (CGP15'720A). *J.Cancer.Res.Clin.Oncol.*, 1991, 117(6):556-560.

169. Desi, M., Pelhuche, A. et Benoit, G.: Les troubles vesico-sphincteriens chez le parkinsonien. *Prog.Urol.*, 1992, 2(5):925-932.

170. Ek, A., Alm, P., Andersson, K.E., and Persson, C.G.A.: Adrenergic and cholinergic nerves of the human urethra and urinary bladder. A histochemical study. *Acta.Physiol.Scand.*,

1977; 99:345-352.

171. Thompson, T.C., Zhau, H.Y. and Chung, L.W.: Catecholamines are involved in the growth and expression of prostatic binding protein by rat ventral prostatic tissues. *Prog.Clin.Biol.Res.*, 1987, 239:239-48.

172. Ponce de León, I.J. and Ponce de León, J.Jr. Involution of BPH volume in patients treated with epidural sacral block. 23<sup>rd</sup> Congress Société Internationales d'Urologie. ID # 788. Sidney, 1994.

173. Orr, R., Carson III, C.C. and Marson, L.: Brain and spinal cord neurons identified after injection of pseudorabies virus (PRV) into the rat. *Proceedings of the American Urological Association*, abstract # 87, 1996.

174. Jen, P.Y.P. and Dixon, J.S.: Development of peptide-containing nerves in the human fetal prostate gland. *J.Anat.*, 1995, 187:169-179.

175. Kepper, M. and Keast, J.: Immunohistochemical properties and spinal connections of pelvic autonomic neurons that innervate the rat prostate gland. *Cell.Tissue.Res.*, 1995, 281(3):533-542.

176. Solano, R.M., Carmena, M.J., Guijarro, L.G. and Prieto, J.C.: Neuropeptide Y inhibits vasoactive intestinal peptide-stimulated adenylyl cyclase in rat ventral prostate. *Neuropeptides*, 1994, 27(1):31-37.
177. Dhami, D. and Mitchell, B.S.: Chemical coding of neurons projecting to pelvic viscera in the male guinea pig: a study by retrograde transport and immunohistochemistry. *Histochem.J.*, 1994 26(3):262-270.
178. Sreedharan, S.P., Huang, J.X., Cheung, M.C. and Goetzl, E.J.: Structure, expression, and chromosomal localization of the type I human vasoactive intestinal peptide receptor gene. *Proc.Natl.Acad.Sci., (USA)*. 1995, 92(7):2939-2943.
179. Carmena, M.J., Hueso, C., Solano, R.M. and Prieto, J.C.: Differential effect of arachidonic acid on the vasoactive intestinal peptide receptor/effector system in rat prostatic epithelium during sexual maturation. *Peptides*, 1992, 13(6):1117-1122.
180. Carmena, M.J., Hueso, C., Guijarro, L.G. and Prieto, J.C.: Cholesterol modulation of membrane fluidity and VIP receptor/effector system in rat prostatic epithelial cells. *Regul.Pept.*, 1991, 33(3):287-297.

181. Gunasena, K.T., Nimmo, A.J., Morrison, J.F., Whitaker, E.M.: Effects of denervation on muscarinic receptors in the rat bladder. *Br.J.Urol.*, 1995, 76:291-296
182. Sternberger, L.A.: Electron microscopic immunocytochemistry: a review. *J.Histochem. Cytochem.*, 1967, 15(3):139-159
183. Smith, E.R., Miller, T.B., Wilson, M.M. and Appel, M.C.: Effects of vasoactive intestinal peptide on canine prostatic contraction and secretion. *Am.J.Physiol.*, 1984, 247:701-708.
184. Montorsi, F., Galli, L., Guazzoni, G., Colombo, R., Bulfamante, G., Barbieri, L., Matozzo, V., Grazioli, V. and Rigatti, P.: Transrectal microwave hyperthermia for benign prostatic hyperplasia: long-term clinical, pathological and ultrastructural patterns. *J.Urol.*, 1992, 148:321-325.
185. Montorsi, F., Guazzoni, G., Colombo, R., Bulfamante, G., Galli, L., Matozzo, V., Consonni, P. and Rigatti, P.: Transrectal hyperthermia-induced histological and ultrastructural changes of human benign prostatic hyperplasia tissue. *Eur.Urol.*, 1992, 22(1):74-78.
186. Horsfall, D.J., Mayne, K., Ricciardelli, C., Rao, M., Skinner, J.M., Henderson, D.W.,

Marshall, V.R. and Tilley, W.D.: Age-related changes in guinea pig prostatic stroma. *Lab.Invest.*, 1994, 70(5):753-763.

187. DiDio, L.J.A.: Correlative light and electron microscopy of the normal prostatic ventral lobe in rats. *Anat.Anz.Bd.*, 1971, 128:170.

188. Flickinger, C.J.: Protein secretion in the rat ventral prostate and the relation of Golgi vesicles, cisternae, and vacuoles, as studied by electron microscopy radioautography. *Anat.Rec.*, 1974, 180:427-448.

189. Brennick, J.B., O'Connell, J.X., Dickersin, G.R., Pilch, B.Z. and Young, R.H.: Lipofuscin pigmentation (so-called "melanosis") of the prostate. *Am.J.Surg.Pathol.*, 1994, 18(5):446-454.

190. Martínez-Martínez, C.J., García-Gonzalez, R. and Castañeda-Casanova, A.L.: Blue nevus of the prostate: report of two new cases with immunohistochemical and electron-microscopic studies. *Eur.Urol.*, 1992, 22(4):339-342.

191. Ohtsuki, Y., Furihata, M., Inoue, K., Iwata, J., Manabe, Y., Sonobe, H., Ochi, K., Seike, H., Hashimoto, H. and Terao, N.: Immunohistochemical and ultrastructural studies of



intraluminal crystalloids in human prostatic carcinomas. Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol., 1992, 421(5):421-425.

192. Goodman, W.: Introduction to Fourier Optics, 1968, McGraw-Hill, New York.

193. Webber, M.M. and Bouldin, T.R.: Ultrastructure of human prostatic epithelium. Secretion granules or virus particles? Invest. Urol., 1977, 14:482-487.

194. Weaver, M.G., Abdul-Karim, F.W., Srigley, J., Bostwick, D.G., Ro, J.Y. and Ayala, A.G.: Paneth Cell-like Change of the Prostate Gland. A Histological, Immunohistochemical, and Electron Microscopic Study. Am.J.Surg.Pathol., 1992, 16(1):62-68

195. Lincoln, J., Crowe, R., Bokor, J., Light, J.K., Chilton, C.P. and Burnstock, G.: Adrenergic and cholinergic innervation of the smooth and striated muscle components of the urethra from patients with spinal cord injury. J.Urol., 1986; 135:402-408.

196. Downie, J. and Lutt, W.W.: Is Sympathetic Control of the Urethra Mediated Through Vasomotor Action. Neurourol.Urodyn., 1986, 5:219-225.

197. Sundin, T., Dahlström, A., Norlen, L. and Svedmyr, N.: The sympathetic innervation and adrenoceptor function in the human lower urinary tract in the normal state and after

parasympathetic denervation. *Invest.Urol.*, 1977; 14:322-327.

198. Elbadawi, A.: Ultrastructure of vesico-urethral innervation. I. Neuroeffector and cell junction in the male internal sphincter. *J.Urol.*, 1982, 128:180-188.

199. Vega, J.A., Martínez Tellería, A., del Valle, M.E., Coalla, C., Bengoechea, M.E. y Pérez-Casas, A.: Inervación de la próstata ventral de la rata: estudio ultraestructural. *Arch.Esp.de Urol.*, 1989, 42(5):397-400.

200. Cooper, B.R., Wightman, R.M. and Jorgenson, J.W.: Quantitation of epinephrine and norepinephrine secretion from individual adrenal medullary cells by microcolumn high-performance liquid chromatography. *AADE Ed.J.*, 1994, 653(1):25-34.

201. Alburges, M.E., Narang, N. and Wamsley, J.K.: A sensitive and rapid HPLC-ECD method for the simultaneous analysis of norepinephrine, dopamine, serotonin and their primary metabolites in brain tissue. *Biomed.Chromatogr.*, 1993, 7(6):306-310.

202. Alemany, G., Nicolau, M.C., Gamundi, A. and Rial, R.: Thin-layer chromatographic determination of brain catecholamines and 5-hydroxytryptamine. *Biomed.Chromatogr.*, 1993, 7(6):315-316.

203. Brandes D.: Histochemical and ultrastructural observations on prostatic epithelium of older rats. *Lab.Invest.*, 1963, 12:290-305.
204. Crowe, R., Milner, P., Lincoln, J. and Burnstock, G.: Histochemical and biochemical investigation of adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation of the rat ventral prostate 8 weeks after streptozotocin-induced diabetes. *J.Auton.Nerv.Syst.*, 1987, 20(2):103-112.
205. Ishigooka, M., Hashimoto, T., Sasagawa, I., and Nakada, T.: Reduction in norepinephrine content of the rabbit urinary bladder by alpha-2 adrenergic antagonist after electrical pelvic floor stimulation. *J.Urol.*, 1994, 151(3):774-775.
206. Raz, S., Zeigler, M. and Caine, M.: Pharmacological receptors in the prostate. *Br.J.Urol.*, 1973, 45:663-667.
207. Caine, M., Raz, S. and Ziegler, M.: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule, and bladder neck. *Br.J.Urol.*, 1975, 27:193-202.
208. Somers, W.J., Felsen, D., Chou, T-C., Marion, D.N., Chernesky, C.E. and Vaughan, D.Jr.: An in vivo evaluation of alpha adrenergic receptors in canine prostate. *J.Urol.*, 1989, 141:1230-1233.

209. Caine, M.: Pharmacological receptors in the Prostate. En Benign Prostatic Hypertrophy. Hinman, F., Jr. ed. Springer-Verlag, New York, cap.36, pp:405-409, 1983.
210. Lepor, H. and Berry, S.: Decreased prostatic secretory function in canine benign prostatic hyperplasia is not due to decreased levels of muscarinic cholinergic receptors. J.Urol., 1984; 131:803-805.
211. Lepor, H. and Kuhar, M.J.: Characterization of muscarinic cholinergic receptor binding in the vas deferens, bladder, prostate and penis of the rabbit. J.Urol., 1984; 132:392-397.
212. Shapiro, E. and Lepor, H.: Alpha 1 adrenergic receptors in canine lower genitourinary tissues: insight into development and function. J.Urol., 1987, 138(4 Pt 2):979-83.
213. Roddy, D.R., Yaksh, T.L., Aimone, L.D. and Go, V.L.W.: Distribution of neuropeptide Y in the spinal cords of cat, dog, rat, man and pig. Regul.Pept., 1990, 29:81-92.
214. Lepor, H., Shapiro, E., Gup, D. and Baumann, M.: The effect of electrocautery on neurotransmitter receptor binding assays in the canine prostate. J.Urol., 1988, 140(3):668-71.
215. James, S., Chapple, C.R., Phillips, M.I., Greengrass, P.M., Davey, M.J.,

Turner-Warwick R.T., Milroy, E.J. and Burnstock, G.: Autoradiographic analysis of alpha-adrenoceptors and muscarinic cholinergic receptors in the hyperplastic human prostate. J.Urol., 1989, 142(2):438-444.

216. Mattiasson, A., Andersson, K.E., Elbadawi, A. and Sjögren, C.: Interaction between adrenergic and cholinergic nerve terminals in the urinary bladder of rabbit, cat and man. J.Urol., 1987, 137:1017-1019.

217. Chapple, C.R, Aubry, M.L., James, S., Greengrass, P.M., Burnstock, G., Turner-Warwick, R.T., Milroy, E.J. and Davey, M.J.: Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation. Br.J.Urol., 1989, 63 :487-496

218. Kirchheim, D.: Histochemistry. En Benign Prostatic Hypertrophy. Hinman (ed.). Springer-Verlag, New York, 1983, cap.10, pp:99-111.

219. Tatemoto, K.: Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the bovine peptide. Proc.Natl.Acd.Sci., 1982, 79:5485-5489.

220. Danger, J.M., Tonon, M.C., Jenks, B.G. et al.: Neuropeptide Y: localization in the

central nervous system and neuroendocrine functions. *Fundam.Clin.Pharmacol.*, 1990, 4:307-340.

221. Lehmann, J.: Neuropeptide Y: an overview. *Drug and Development Research*, 1990, 19:329-351.

222. Koch, T.R., Roddy, D.R., Carney, J.A., Telander, R.L. and Go, V.L.W.: Distribution, quantitation and origin of immunoreactive neuropeptide Y in the human gastrointestinal tract. *Regul.Pept.*, 1988, 21:309-319.

223. Torres, G., Bitran, M. and Huidobro-Toro, J.P.: Co-release of neuropeptide Y (NPY) and noradrenaline from the sympathetic nerve terminals supplying the rat vas deferens; influence of calcium and the stimulation intensity. *Neurosci.Lett.*, 1992, 148:39-42.

224. Morris, J.L., Gibbins, I.L., Furness, J.B., Costa, M. and Murphy, R.: Co-localization of neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide and dynorphin in non-adrenergic axons of the guinea pig uterine artery. *Nerosci.Lett.*, 1985, 62:31-37.

225. Esler, M.: Clinical application of noradrenaline spillover methodology: delineation of

regional human sympathetic nervous responses. *Pharmacol.Toxicol.*, 1993, 73(5):243-253.

226. Shigeri, Y., Mihara, S. and Fujimoto, M.: Neuropeptide Y receptor in vascular smooth muscle. *J.Neurochem.*, 1991, 56:852-859.

227. Dumont, Y., Martel, J.C., Fournier, A., St.Pierre, S. and Quirion, R.: Neuropeptide Y and Neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues. *Prog.Neurobiol.*, 1992, 38:125-167.

228. Tainio, H.: Peptidergic innervation of the human prostate, seminal vesicle and vas deferens. *Acta.Histochem.*, 1995, 97(1):113-119.

229. Jungblut, T., Aumuller, G., Malek, B. and Melchior, H.: Age-dependency and regional distribution of enkephalinergic nerves in human prostate. *Urol.Int.*, 1989, 44(6):352-356.

230. Ottesen, B., Bredkjaer, H.E., Ekblad, E., Krause, S., Miskowiak, J. And Fahrenkrug, J. : Expression and Characterization of preproVIP Derived Peptides in the Human Urogenital Tract. *Neuropeptides*, 1995, 28 :227-236

231. Chapple, C.R, Crowe, R., Gilpin, S.A. Gosling, J. and Burnstock, G.: The innervation

of the human prostate gland: the ghanges associated with benign enlargement. J.Urol., 1991, 146:1637-1644.

232. Carmena, M.J., Sancho, J.I. and Prieto, J.C.: Effects of age and androgens upon functional vasoactive intestinal peptide receptors in rat prostatic epithelial cells. Biochim.Biophys.Acta, 1986, 888:338-343.

233. Juarranz, M.G., Guijarro, L.G., Bajo, A.M., Carmena, M.J. and Prieto, J.C.: Ontogeny of vasoactive intestinal peptide receptors in rat ventral prostate. Gen.Pharmacol., 1994, 25(3):509-514.

234. Price, H., McNeal, J.E. and Stamey, T.A.: Evolving patterns of tissue composition in benign prostatic hyperplasia as a function of specimen size. Hum.Pathol., 1990, 21:578-585.

235. Weber, J.P., Oesterling, J.E., Peters, C.A., Partin, A.W., Chan, D.W. and Walsh, P.C.: The influence of reversible androgen deprivation on serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. J.Urol., 1989, 141:987-992.

236. Shapiro, E., Hartanto, V. and Lepor, H.: Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. J.Urol.,



1992, 147:1167-1170.

237. Schmidt, R.A., Bruschini, H. and Tanagho, E.A.: Sacral root stimulation in controlled micturition: peripheral somatic neurotomy and stimulated voiding. *Invest.Urol.*, 1979, 16:130-134

238. Schmidt, R.A., Bruschini, H. and Tanagho, E.A.: Urinary bladder and sphincter responses to stimulation of dorsal and ventral sacral roots. *Invest.Urol.*, 1979, 16:300-304.

239. Van Kerrebroeck, P.E.V., Koldewijn, E.L., Rosier, P.F.W.M., Wijkstra, H. and Debruyne, F.M.J.: Results of the treatment of neurogenic bladder dysfunction in spinal cord injury by sacral posterior root rhizotomy and anterior sacral root stimulation. *J.Urol.*, 155:1378-1381, 1996.

240. Cardozo, L., Krishnan, K.R., Polkey, C.E., Rushton, D.N. and Brindley, G.S.: Urodynamic observations on patients with sacral anterior root stimulators. *Paraplegia*, 1984, 22(4): 201-209

241. Brindley, G.S., Polkey, C.E., Rushton, D.N. and Cardozo. L.: Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia: the first 50 cases.

J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry., 1986; 49(10):1104-1114.

242. Brindley, G.S. and Rushton, D.N.: Long-term follow-up of patients with sacral anterior root stimulator implants. Paraplegia, 1990, 28:469-475.

243. Sauerwein, D., Ingunza, W., Fischer, J., Madersbacher, H., Polkey, C.E., Brindley, G.S., Colombel, P. and Teddy, P.: Extradural implantation of sacral anterior root stimulators. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry., 1990; 53(8): 681-684.

244. Ponce de León, I.J., Pérez Lorca, L., Marqués, A.J., Cimadevilla, A. y Ponce de León, J.L.: Estudio multicéntrico randomizado sobre la eficacia del bloqueo sacro (S<sub>3-4,5</sub>) en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. Comunicación al LXI Congreso Nacional de Urología, 1996, Santander.

245. Kassen, A., Sutkowski, D.M., Ahn, H., Sensibar, J.A., Kozlowski, J.M. and Lee, C.: Stromal Cells of the Human Prostate: Initial Isolation and Characterization. Prostate, 1996, 28:89-97.

ACREDITADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS

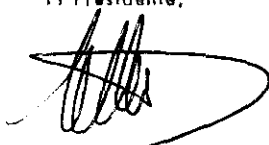
TITULADA *Modificaciones Estructurales y Funcionales  
portales en los Anser neolíticos del Trato Clavero Torboso*

DE LA QUE ES AUTOR DON

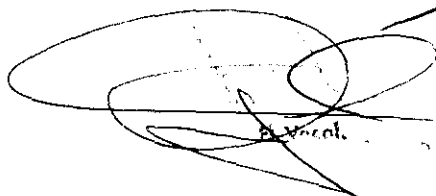
*Alvaro Pez Bosta*

OBTUVO POR <sup>UNANIMIDAD</sup> LA CALIFICACION DE *Apt. con  
Bando por Unanimidad*  
Madrid, de de 19

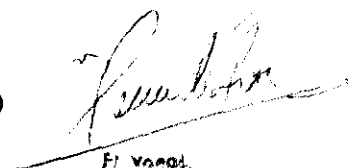
El Presidente,



El Vocal,



El Vocal,



El Secretario

